FACULTÉ DE MÉDECINE DE DIJON

ANNÉE : 1978 THÈSE N° 106

TRAITEMENT PAR L'HEPARINATE DE CALCIUM DES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX ISCHEMIQUES AU COURS DES PREMIERS MOIS DE LEUR EVOLUTION

THESE

Présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 27 Septembre 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

RICHARD Dominique

né le 1er Août 1949

à La TRONCHE (Isère)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE DIJON

ANNÉE : 1978 THÈSE N°

TRAITEMENT PAR L'HEPARINATE DE CALCIUM DES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX ISCHEMIQUES AU COURS DES PREMIERS MOIS DE LEUR EVOLUTION

THESE

Présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 27 Septembre 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

RICHARD Dominique

né le 1er Août 1949

à La TRONCHE (Isère)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M.J.B. BOUHEY : Doyen
M. A. MARIN : Assesseur
M. R. PUTELAT : Assesseur
M. J.P. DIDIER : Assesseur
M. J. GUERRIN : Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur Honoraire
M. F. BARON : Professeur Honoraire
Mlle G. PALLOT : Professeur Honoraire

Professeurs titulaires

Anatomie et organogénèse : P. BARRY
Anatomie pathologique : R. MICHIELS
Biochimie : P. PADIEU
Biophysique : P. GAILLARD
Carcinologie : F. CABANNE, Doyen Honoraire
Clinique Chirurgicale : H. VIARD
Clinique Médicale : P. CORTET
Clinique gynécologique et obstétricale : J. JAHIER
Clinique Médicale infantile : M. ALISON
Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET
Hépatologie - gastro-entérologie : CL. KLEPPING
Histologie : G. RUCART
Maladies infectieuses : F. DESTAING
Médecine légale et toxicologie : A. MARIN
Pathologie chirurgicale : C. FERRY
Pathologie médicale : R. PUTELAT
Physiologie : J. KLEPPING
Sémiologie médicale : J.B. BOUHEY

Professeurs sans chaires

Biochimie : J. DEDREUX
Carcinologie : J . GUERRIN
Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER
Médecine préventive et Santé publique, Hygiène : M. CARON
Chirurgie Générale : P. AUPECLE
Radiologie (diagnostic) : J.P. MABILLE
Histologie : P. ZAHND
Parasitologie : Mme Y.ROUGET

Maîtres de Conférences agrégés

Anatomie et Organogénèse : J.M. AUTISSIER
Anesthésiologie : B. CAILLARD
" : M. WILKENING
Bactériologie, virologie : A. KAZMIERCZAK
Chirurgie Générale : S. BRIET
" : G. PIGANIOL
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire : M. DAVID
Gynécologie et obstétrique : J.P. FELDMAN

Hématologie et Maladies du sang : J. BONHOMME
Mathématiques, stastitiques informatique médicale : Mme L. DUSSERRE
Médecine expérimentale, Immunologie : F. MARTIN
Médecine interne : M. GAUDET
" P. LOUIS
Néphrologie : G. RIFLE
Neuro-chirurgie : A. THIERRY
Neurologie : R. DUMAS
Orthopédie, traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive: P.GRAMMONT
Parasi tologie : P. CAMERLYNCK
Pédiatrie et Génétique Médicale : J.L. NIVELON
Pharmacologie : A. ESCOUSSE
Physiologie : J.P. DIDIER
Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN
Psychiatrie : P. TRAPET
Radiologie, radiodiagnostic : M. WEILLER
" D. BINNERT
Radiologie, radiothérapie : J.C. HORIOT
Rhumatologie : J. STRAUSS

Agrégés libres

Dermatologie, Vénérologie ; J.L. CHAPUIS
ophtalmologie : P.G. MOREAU

Professeur associé

Psychiatrie adulte : P.SCHERRER

-:-:-:-

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

-:-:-:-

JURY DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur J. BALLIVET

Membres : Monsieur le Professeur M. GAUDET

Monsieur le Professeur R. DUMAS

Monsieur le Professeur D. BINNERT

Membre invité : Monsieur le Docteur J.L. LORENZINI

A MA FEMME

Avec tout mon amour.

Son aide m'a été précieuse.

A MES ENFANTS

Je leur dédie cette thèse.

A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici une preuve de toute mon affection

A MES GRANDS-PARENTS

Ils seront toujours pour moi un exemple

A MA BELLE FAMILLE

Qui m'a si chaleureusement accueilli.

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur J. BALLIVET.

Il nous a confié ce travail et nous a guidé dans sa réalisation. Il a été pour nous un véritable "Patron", dont nous avons pu apprécier, au cours de deux semestres passés dans son service, la sagacité de son enseignement,la pertinence de ses remarques et le grand sens Humain dont il fait toujours preuve.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre admiration.

A notre Juge,

Monsieur le Professeur M. GAUDET,

Au cours des douze mois passés dans son service, il nous a enseigné avec passion et nous admirons la rigueur de son raisonnement. Ne comptant ni son temps, ni sa peine au service des malades, nous le remercions d'avoir toujours pu nous écouter et nous conseiller. Nous sommes particulièrement fiers de pouvoir continuer à travailler en sa compagnie.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre attachement ainsi que de notre profonde gratitude.

A notre Juge

Monsieur le Professeur R. DUMAS

Au cours de deux semestres passés à ses côtés nous avons pu admirer la clarté et la précision de son enseignement ainsi que la finesse de son diagnostic au lit du malade.

Nous le remercions pour le temps qu'il a toujours su nous accorder et pour l'aide à la réalisation de ce travail.

Qu'il soit assuré de la sincérité de notre reconnaissance.

A notre Juge,

Monsieur le Professeur D. BINNERT

Il nous a permis de mieux connaitre la neuro-radiologie ; son esprit d'analyse associé à son sens de l'humour le font aimer de ceux qui l'approchent.

Nous le remercions sincèrement de bien vouloir juger ce travail.

A notre Juge

Monsieur le Docteur J.L. LORENZINI

Le temps qu'il nous a consacré et l'aide apportée à l'élaboration de ce travail nous ont été précieux.

Qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance.

A nos Maîtres au cours de notre Internat,

- Monsieur le Professeur P. CORTET
- Monsieur le Professeur Cl. KLEPPING
- Monsieur le Professeur L. JEANNIN
- Monsieur le Professeur J.B. BOUHEY
- Monsieur le Docteur J. COMBET

Nous les remercions pour la qualité de leur formation.

A nos Maîtres Grenoblois,

- Monsieur le Professeur GAUTHIER
- Monsieur le Professeur SIROT
- Monsieur le Professeur LEDRU
- Monsieur le Professeur FAU
- Monsieur le Professeur BUTTEL
- Monsieur le Professeur MULLER
- Monsieur le Professeur ROGER

Nous gardons un excellent souvenir des stages effectués dans leurs services.

A MES COMPAGNONS DE TRAVAIL

Associés à mes heureuses années d'étude
Avec lesquels j'ai préparé le concours de l'Internat

A TOUS MES AMIS DE L'INTERNAT

AUX ASSISTANTS ET CHEFS DE CLINIQUE DES HOPITAUX DE DIJON

A Madame GAUTHERON
A Madame NIVOIS
A Madame BONNAVAUX, secrétaires médicales

A L'ENSEMBLE DU PERSONNEL HOSPITALIER

AUX MALADES.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Devant l'effigie d'HIPPOCRATE, en présence des Maîtres de cette Faculté et de mes condisciples,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai gratuitement mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés ; et mon état ne servira ni à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

PLAN GENERAL DU TRAVAIL

I INTRODUCTION

Présentation du sujet

II RAPPELS

A) Rappels cliniques concernant l'accident vasculaire cérébral

B) Rappels physiopathologiques concernant l'accident vasculaire cérébral ischémique

III METHODES ET MATERIEL DE TRAVAIL

A) Les méthodes

B) Le matériel

1) Analyse des deux groupes de malades

2) Analyse du médicament anticoagulant employé

3) Conditions dans lesquelles le traitement héparinique a été utilisé

IV RESULTATS

V DISCUSSION

VI CONCLUSION

VII BIBLIOGRAPHIE

VIII TABLE DES MATIERES

C H A P I T R E I

-:-

I N T R O D U C T I O N

I INTRODUCTION

L'Accident Vasculaire Cérébral Ischémique (AVC ischémique) représente un problème médical quotidien :

- Sur le plan diagnostic, il faut le différencier des AVC hémorragiques, ainsi que des accidents d'origine non vasculaire.

- Sur le plan thérapeutique se pose fréquemment le problème de l'indication de médicaments anticoagulants. Cependant si il est parfaitement licite d'employer un traitement anticoagulant au cours d'Accidents vasculaires ischémiques tel l'infarctus myocardique, ou l'ischémie aigüe de membres, la position est beaucoup moins tranchée dans le domaine de l'accident vasculaire cérébral ischémique. Nous avons même reçu classiquement au cours de nos études la notion que l' AVC récent ou même ancien était une contre-indication à l'emploi d'un traitement anticoagulant. Il suffit d'ailleurs d'ouvrir le VIDAL à la page de chaque anticoagulant pour y trouver à la rubrique contre-indication le terme "Accident Vasculaire Cérébral". A côté de cette notion que les anticoagulants pourraient non pas améliorer, mais aggraver un accident cérébral, l'utilisation d'anticoagulants comporte en elle-même un risque de complications de nature hémorragique pouvant notamment transformer un accident ischémique en accident hémorragique.

De très nombreux travaux ont été consacrés à ce problème. C'est HEDENIUS (35) qui le premier en 1941 a utilisé l'Héparine comme moyen thérapeutique de l' AVC ischémique aigüe. Ensuite de très nombreuses études ont été conduites, en particulier par l'école Américaine.

. 400 malades étudiés par BAKER (3) qui dirigeait une étude Coopérative multicentre

. 380 malades étudiés par MILLER-FISCHER (26)

. 1850 malades recencés par CLARK et MILLIKAN (54) qui en 1971 reprennent les principales études déjà effectuées sur ce sujet.

Cependant, en dépit de tous ces travaux l'unanimité est loin d'être obtenue pour l'emploi des anticoagulants dans la pathologie vasculaire cérébrale. Pour J.C.M. BURST (12) il apparait que la bonne étude n'est toujours pas faite. D'autres critiquent la méthodologie et comme FEINSTEIN (24) et CERVANTES (18) trouvent que les travaux apportant la preuve d'une efficacité thérapeutique des anticoagulants sont ceux qui observent le moins les critères méthodologiques classiquement reconnus. En France de nombreux médecins ont été influencés par des propos défavorables aux anticoagulants ; nous citons ici la communication faite par P. CASTAIGNE et D. LAPLANE en 1962 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris :

" Traiter un AVC par les anticoagulants c'est prendre un risque certain pour un bénéfice aléatoire. La réalité de ce risque est démontrée par des arguments multiples, expérimentaux, anatomiques et cliniques. Ces bénéfices ne sont probables qu'en matière d'embolie récente. Le point le plus litigieux concerne les Accidents transitoires. Le traitement anticoagulant semble bien prévenir dans une large mesure leur récidive, mais il reste à démontrer qu'il préserve également des Accidents définitifs. Le traitement anticoagulant n'a aucune indication lors des ramollissements d'origine athéromateuse, que ce soit à la phase aigüe ou plus tard pour prévenir les récidives" (17).

Actuellement ces propos sont devenus plus nuancés et un certain nombre d'indications relèvent du traitement anticoagulant, comme le montre J.C. GAUTIER (29). Il faut également signaler que le terme "anticoagulant" dénomme des drogues aussi différentes quant à leur mode d'action et leur administration, que l'Héparine et les Antivitamines K ; ceci peut induire un certain nombre de confusions qui font mettre sur le même plan les Héparinoïques et les anti-vitamines K, ce qui est à notre avis une erreur.

Ayant travaillé pendant deux semestres en tant qu'Interne dans le service de Neurologie du C.H.R. de DIJON, le Professeur BALLIVET nous a demandé de bien vouloir effectuer un travail portant sur l'emploi

des anticoagulants au cours des AVC ischémiques. Nous avons été confrontés, de façon pratique, avec ce problème, qui est une réalité quotidienne dans un service de Neurologie, et nous allons essayer de porter un jugement sur cette méthode thérapeutique.

Ce travail présente une certaine originalité en raison du type d'anticoagulant utilisé : L'Héparinate de calcium par voie sous-cutanée. Effectivement, dans la majeure partie des articles que nous avons consultés, le protocole consiste à utiliser l'Héparine intra-veineuse pendant 48 à 72 h, le temps que les anti-vitamines K initialement administrés, soient devenus efficaces ; ultérieurement les seuls AVK sont responsables de l'hypocoagulation . Or ce type d'anticoagulant, du fait de sa pharmacologie et de son mode d'action, apparait moins fiable que l'Héparine, comme nous le reverrons ultérieurement.

Ce travail, dans une première partie, comportera un certain nombre de rappels concernant :

. L'aspect clinique de l' AVC ischémique, en recherchant les critères le séparant de l'AVC hémorragique.

. La physiopathologie de l' AVC ischémique.

Nous exposerons ensuite notre méthode de travail, la constitution de nos groupes de malades, l'action de l'Héparine par voie sous-cutanée, la mise en route du traitement et sa surveillance.

Puis nous fournirons nos résultats, avant d'aborder le chapitre de la Discussion et de la confrontation aux autres travaux.

C H A P I T R E II

-:-

R A P P E L S

A - RAPPELS CLINIQUES CONCERNANT L'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL

((8) - (22) - (50))

Avant de songer à la thérapeutique de l'accident vasculaire cérébral ischémique, il parait essentiel d'en faire le diagnostic. Cette démarche diagnostique doit passer par les trois étapes classiques qui sont :

. - L'interrogatoire.
. - L'examen clinique
. - La pratique d'examens complémentaires.

I) L'interrogatoire

Tout processus pathologique se déroule dans le temps (l'évolution rendant compte du mode d'installation des signes cliniques ainsi que de leur mode évolutif) et dans l'espace, (la topographie des lésions déterminant la nature et l'intensité des déficits observés). Or en matière d'accident vasculaire cérébral, une des caractéristiques essentielles, qui sert de base à leur classification, est le profil évolutif de l'accident. Par conséquent l'interrogatoire du malade ou de son entourage est une étape clé du diagnostic qui cherchera à préciser :

- Le mode d'installation

Chaque fois qu'un individu était normal quelques heures auparavant, il y a lieu de penser qu'on est en présence d'un accident de nature vasculaire, éliminant une cause tumorale, inflammatoire ou dégénérative. Plus précisément, un début instantané, d'emblée maximum, évoque un processus emboligène qui peut être à point de départ, soit cardiaque, soit athéromateux. Un début par à coup, qui a pu être précédé d'accidents transitoires dans le même territoire, et qui doivent être recherchés par un interrogatoire minutieux, évoque un processus ischémique de nature thrombotique. Ces accidents transitoires sont liés à la migration de micro-emboles détachés du thrombus mural fixé sur la sténose athéromateuse. Dans ces cas là, on parle d' "hémiplégie bégayante".

Le début peut être brutal et s'aggravant progressivement sans à coup, il évoque alors, surtout s'il s'accompagne de céphalées croissantes et de vomissements, un processus hémorragique.

- Le caractère évolutif

Il parait actuellement essentiel à considérer. Nous adopterons la classification de MILLIKAN en trois stades : (55)

a) Accident transitoire

impliquant que le déficit a été totalement régressif, sans aucune séquelle, en moins de vingt quatre heures ; leur importance est capitale car ils peuvent précéder un accident définitif et permettent donc une attitude préventive.

b) Accident évolutif

caractérisés par l'aggravation des signes déficitaires à deux examens successifs. Ce type évolutif pose de nombreux problèmes diagnostiques car l'aggravation peut être liée :

. à un processus thrombotique évoluant par à coups,

. à un processus hémorragique par persistance du saignement

. et également au développement d'une hypertension intra-cranienne du fait de l'apparition d'un oedème cérébral. Cependant il faut savoir que l'oedème cérébral n'apparait que secondairement (2è ou 3è jour) et s'accompagne plus souvent d'aggravation des troubles de la vigilance que d'extension du déficit initial.

c) Enfin le déficit constitué

caractérisé par le fait que le déficit neurologique focal est stable depuis un temps suffisament prolongé. Ce temps est variable selon la topographie de la lésion. Dans le système carotidien on admet qu'un déficit fixé depuis 18 à 24 heures a atteint son maximum et a peu de chance d'évoluer. Il faut, par contre, observer le malade pendant 72 heures en cas de lésion du système vertébro-basilaire avant d'affirmer le caractère constitué.

C'est ce dernier type d'accident, sous forme de déficit constitué, que nous sommes le plus fréquement amenés à constater à l'hôpital.

- L'interrogatoire nous renseignera en outre :

a) sur les antécédents du malade et l'on s'attachera à rechercher :

• une cardiopathie antérieure,

• une insuffisance coronaire,

• une hypertension artérielle, en faisant bien préciser les chiffres tensionnels antérieurs, car la tension artérielle prise chez le malade qui vient de présenter un accident vasculaire cérébral n'est pas toujours fidèle.

b) Il est également important de préciser le traitement éventuellement suivi par le malade et notamment l'emploi d'anticoagulants.

Au terme de cet interrogatoire, il nous est déjà possible d'affirmer qu'il s'agit bien d'un accident d'origine vasculaire cérébral et souvent on peut préjuger de son origine hémorragique ou ischémique.

II L'examen clinique

doît comporter deux temps forts :

- un examen cardio-vasculaire poussé.
- un examen neurologique.

- L'examen cardio-vasculaire :

a) commencera par l'auscultation cardiaque à la recherche d'une cardiopathie emboligène. En effet, la responsabilité du coeur dans les accidents vasculaires cérébraux a été longtemps sous-estimée. Dans un de ses articles, C. DEROUESNE (21) rapporte que la fréquence des accidents vasculaires cérébraux d'origine cardiaque est passée de 1,5% en 1954 selon BRAIN, à 20% selon DALLAL en 1968. Des séries anatomiques plus récentes ont montré des emboles d'origine cardiaque dans 45% des infarctus Sylvien (BLACKWOOD) ; globalement on peut estimer que le tiers des accidents vasculaires cérébraux est d'origine emboligène cardiaque. Il peut s'agir de cardiopathies rhumatismales souvent passées en fibrillation auriculaire, d'infarctus myocardique récent (d'où la nécessité de faire pratiquer un électrocardiogramme), de fibrillation auriculaire idiopathique.

Parfois le trouble du rythme peut n'avoir été que contemporain de l'accident vasculaire cérébral et là encore l'interrogatoire permettra de retrouver une crise de palpitation ou une asthénie inexpliquée.

b) La prise de la tension artérielle est également un bon élément d'orientation, car en présence d'hypertension artérielle la probabilité d'un accident vasculaire cérébral ischémique est la même que celle d'un accident vasculaire cérébral hémorragique; à l'inverse en l'absence d'hypertension artérielle la probabilité d'un accident vasculaire cérébral ischémique est quatre fois plus forte que celle d'un accident vasculaire cérébral hémorragique (22).

c) L'examen des artères est capital à la recherche de signes d'athérosclérose : recherche des pouls périphériques aux quatre membres. Palpation et auscultation des gros troncs artériels, notamment ceux à destinée céphalique, à la recherche d'un souffle évoquant une sténose.

- L'examen neurologique

permet d'apprécier plusieurs éléments :

a) L'existence ou non d'un syndrome méningé

qui est capital pour affirmer l'existence d'un syndrome hémorragique.

b) L'état de conscience

qui est l'élément essentiel du pronostic vital : tant que le malade est conscient toutes les possibilités thérapeutiques curatives restent ouvertes. Si le coma apparait, outre le facteur de gravité qu'il constitue en lui-même, il contre-indiquera souvent un traitement actif. En outre, le coma est plus fréquemment rencontré au cours des accidents hémorragiques.

c) enfin le diagnostic topographique des lésions est possible

le groupement des signes cliniques déficitaires correspondant à un territoire artériel bien délimité évoque plutôt un processus ischémique alors qu'un processus hémorragique s'opposera à toute systématisation. La corrélation anatomo-clinique garde en effet une grande valeur en neurologie et nécessite une connaissance séméiologique et anatomique parfaite.

Ainsi au terme de cette étude clinique on a pu déterminer qu'il

s'agissait bien d'un accident cérébral de nature vasculaire ; on peut fréquemment préjuger de sa nature hémorragique ou ischémique ; et en cas d'accident ischémique évoquer soit un embole qui peut être à point de départ cardiaque ou athéromateux soit une thrombose athéromateuse.

Cependant le plus souvent le clinicien aura recours à un certain nombre d'examens complémentaires simples afin d'assurer son diagnostic. Surtout si il est question d'entreprendre un traitement à visée anticoagulante, car il serait trop grave de conséquence de méconnaître un accident vasculaire cérébral hémorragique.

III - L'usage d'examens complémentaires

Ces examens complémentaires devront être le plus simple possible, de pratique quasi-immédiate, afin de ne pas retarder la mise en route du traitement. Les examens dont nous allons parler ont surtout pour but d'essayer de faire la différence entre accident ischémique et hémorragique.

En effet, MARSHALL (51) cite les travaux de DALSGOARD et NIELSEN qui ont étudié anatomiquement 1.000 cas d'accidents vasculaires cérébraux brutaux. Dans 65% des cas seulement le diagnostic d'hémorragie cérébrale évoqué cliniquement était confirmé à l'autopsie et le diagnostic d'ischémie cérébrale n'était lui confirmé que dans 58% des cas. Ceci prouve bien que l'examen clinique, aussi brillant soit-il, peut être pris en défaut.

Deux examens peuvent être pratiqués au lit du malade et nous paraissent être intéressants. Ce sont :

- l'échoencéphalogramme
- la ponction lombaire.

D'autres examens peuvent être proposés, mais ils nécessitent souvent une infrastructure importante.

- L'échoencéphalogramme.

C'est un examen simple, qui ,pratiqué par une personne entrainée, permet, lorsqu'il est effectué dans les 24 premières heures, avant l'installation de l'oedème, de trancher dans un bon nombre de cas. En effet, toujours selon MARSHALL (51) un déplacement des structures médianes égal ou inférieur à 3 mm est présent dans 77% des cas prouvés d'hémorragie cérébrale et seulement dans 4% des cas d'ischémie.

- La ponction lombaire

Cet examen est considéré par de nombreux auteurs comme essentiel pour permettre le diagnostic entre AVC ischémiques et hémorragiques.

Ce geste, en apparence simple, ne doit pas amener à négliger le risque de méconnaître une hypertension intra-cranienne à son début, qui aurait toutes les chances de se décompenser, engageant alors le pronostic vital.

Un autre risque, beaucoup plus fréquent à notre avis, est celui de provoquer une hémorragie de ponction. Cette éventualité n'est pas grave de conséquence pour le malade, mais empêche d'établir le diagnostic d'accident ischémique non hémorragique.

Si l'accident est hémorragique, l'examen du liquide céphalo-rachidien peut également être pris en défaut : d'après MAC KISSOCK, qui a étudié une série de 244 hémorragies cérébrales prouvées, dans 20% des cas le liquide céphalo-rachidien n'était pas hémorragique.

KJELLINKG (38) propose pour affiner le diagnostic, une étude spectrophotométrique des composants xanthochromes du liquide céphalo-rachidien. Dans ce cas, à condition que le prélèvement ait eu lieu entre la 24è heure et le 7è jour après le début des troubles, la concordance entre l'étude du liquide céphalo-rachidien et le type d'accident serait parfaite.

Cependant en utilisant ces deux moyens qui sont l'examen du liquide céphalo-rachidien et l'échographie on peut espérer avoir dans 90% des cas une assurance diagnostique.

- D'autres examens sont également pratiqués

Mais ils ne sont pas systématiques car ils nécessitent un équipement beaucoup plus spécialisé.

a) La densitométrie tomographique permet une très grande fiabilité dans la différenciation entre infarctus et hémorragie. L'appareillage n'existe actuellement que dans quelques centres hospitaliers; mais lorsque le clinicien en disposera facilement, cet examen apportera rapidement et sans risques une information capitale à la discussion des Accidents vasculaires cérébraux.

b) l'électroencéphalogramme est également un examen simple . Il est classique de dire que dans l'ischémie, l'électroencéphalogramme serait peu perturbé ou ne serait que légèrement altéré par un foyer d'ondes lentes. Au contraire l'hémorragie se traduirait par un foyer de souffrance cérébrale (ondes lentes) sur lequel une note irritative (pointes) traduirait la présence de sang, avec en outre, une certaine diffusion controlatérale (58). En fait ces données n'ont qu'une valeur d'indication et pas de caractère spécifique.

c) L'examen du fond d'oeil et l'ophtalmodynamométrie :

L'étude de la vascularisation rétinienne est classiquement un bon reflet de la circulation cérébrale. On peut ainsi avoir confirmation d'une HTA ou d'un diabète et apprécier leur retentissement vasculaire. Parfois, on aura la chance d'apercevoir des microemboles d'agrégats plaquettaires ou de cristaux de cholestérol, suggérant la pathogénie et le siège de la lésion vasculaire cérébrale.

L'ophtalmodynamométrie permet de suspecter une affection occlusive ou sténosante de la carotide interne. (8).

Ce dernier examen apporte cependant moins de renseignements que :

d) L'étude ultrasonographique par effet DOPPLER

Cet examen atraumatique permet en effet d'apprécier de façon comparative la qualité des flux systoliques ou diastoliques au niveau des artères carotides et permet également de déterminer le sens de la circulation dans les anastomoses entre système carotidien interne et externe (57). Il reste cependant insuffisant et nécessite d'être complété par une angiographie.

e) L'angiographie

Cet examen reste capital dans le bilan des AVC. Mais il faut là encore distinguer l'AVC hémorragique et l'AVC ischémique.

- En cas d'hémorragie cérébrale, surtout si elle s'aggrave l'artériographie se conçoit en urgence et cet examen pourra parfois déboucher sur une indication neurochirurgicale.

- En cas d'ischémie, lorsqu'il s'agit d'un accident transitoire ou d'un accident régressif, l'indication de l'artériographie parait essentielle. Cet examen permet d'affirmer l'existence d'une sténose athéromateuse et conduit dans un certain nombre de cas à faire

opérer le malade. Mais en l'absence de contexte d'urgence on a souvent intérêt à différer cette investigation d'une ou plusieurs semaines. Parfois l'artériographie pourra être réalisée dans des délais plus brefs lorsque le diagnostic d'ischémie reste hésitant ou lorsque l'état s'aggrave, ce qui revient souvent à douter du diagnostic d'infarctus (41).

L'angiographie nous parait donc sortir de ce cadre d'examens simples à effectuer rapidement pour confirmer le diagnostic suspecté et éventuellement son mécanisme. Mais il garde tout son intérêt, comme nous le reverrons plus loin, surtout si l'on pense que le malade peut bénéficier d'une intervention à visée vasculaire.

B - RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES CONCERNANT L' A V C ISCHEMIQUE

Après avoir étudié les moyens cliniques et paracliniques qui en permettent le diagnostic il nous faut à présent évoquer les mécanismes physiopathologiques survenant au cours de l' AVC ischémique.

La première constatation remontant à l'antiquité est que le tissu cérébral lésé prend une consistance moins ferme que le tissu sain. Ceci amène de nombreux auteurs à employer le terme de"ramollissement". Mais ce mot n'indique en rien quel est le mécanisme responsable de cette lésion.

C'est pourquoi nous préférons employer le terme d'A V C ischémique ou d'infarctus cérébral; ainsi la notion fondamentale impliquant que la lésion cérébrale est due à un déficit circulatoire est mise en évidence. Dans le cas qui nous préoccupe, les lésions cérébrales, résultant d'ischémie dans le territoire d'une artère cérébrale, seront seules prises en considération.

Causes primitives de l'accident vasculaire cérébral ischémique :

Le mot ischémie signifie arrêt du sang. Cet arrêt, sauf exception, provient d'une occlusion artérielle.

Effectivement le spasme artériel n'est pour ainsi dire jamais en cause. De même la chute de pression systémique, à moins d'être suffisamment grave et prolongée ne doit pas être retenue (30).

En réalité, pour que l'ischémie se produise, il faut qu'une artère soit bouchée. Cette occlusion résulte soit d'une thrombose par prise en masse des éléments du sang en regard d'une lésion artérielle, représentée par une plaque athéromateuse, soit d'une embolie venue du coeur ou d'un thrombus artériel qui s'est fragmenté en amont.

Il en résulte au niveau de l'encéphale une interruption de la circulation sanguine dans un territoire déterminé. Le sort du tissu cérébral se joue en quelques instants, car ses besoins en oxygène et en glucose sont tellement élevés qu'une interruption totale du ravitaillement en sang artériel, détermine des lésions irréversibles en quelques minutes. Autour de cette zone nécrosée, il existe toute une région qui souffre

d'ischémie. Mais si les conditions métaboliques sont difficiles pour les cellules, on peut toujours espérer le retour à la normale. C'est en fait sur la préservation de cette zone de souffrance périlésionnelle, souvent beaucoup plus étendue que la zone de nécrose définitive, que vont porter tous les efforts thérapeutiques.

Quelles sont les raisons de cette souffrance périlésionnelle ?

Les artères cérébrales sont pourvues de plusieurs réseaux anastomotiques permettant une suppléance du territoire privé de son irrigation normale. C'est la défaillance partielle ou totale de ce système de suppléance qui va conditionner la survenue de l'infarctus ainsi que son étendue.

La défaillance du système anastomotique peut être lié à plusieurs facteurs (30) :

. Facteurs anatomiques
. Facteurs pathologiques
. Facteurs fonctionnels.

I) Les facteurs anatomiques :

Ce sont les insuffisances congénitales de développement d'artères indispensables au fonctionnement du dispositif de suppléance. Le cas le plus fréquent est l'atrésie d'une partie du polygone de Willis, empêchant, par exemple la communication entre les deux réseaux carotidiens (atteinte de la communicante antérieure) ou entre les réseaux carotidiens et vertébro basilaires (atteinte de la communicante postérieure). Il est bien évident que l' attitude thérapeutique ne pourra être dans ce cas qu'inexistante.

2) Les facteurs pathologiques semblent être les plus significatifs. Il faut d'abord se souvenir que la vascularisation de l'encéphale est périphérique et que de ces artères péricérébrales naissent des artères perforantes qui plongent au sein du tissu cérébral. Les connections entre ces artères perforantes sont souvent fines et leur rôle anastomotique semble réduit. Une occlusion de ces artères péricérébrales obstruant l'ostium d'artères perforantes va donc entraîner l'ischémie cérébrale. Ces artères péricérébrales peuvent se boucher de deux façons :

- par extension d'une occlusion extra-crânienne
- par occlusion intra-crânienne primitive.

a) L'occlusion extra-crânienne peut être due à la formation d'un thrombus au voisinage d'une sténose athéromateuse (ou d'une altération de l'endothélium par un traumatisme ou par un processus inflammatoire) ou bien alors à une embolie d'origine cardiaque. L'interruption du courant sanguin dans ce vaisseau intra-crânien va conduire au développement d'un thrombus secondaire qui va se développer vers l'aval, dit thrombus antérograde. Ce thrombus peut ainsi aller occlure par extension ou par embolie une artère péricérébrale. Les mécanismes qui empêchent parfois le développement de ce thrombus sont mal connus, mais font sans doute appel à un bon réseau collatéral.

b) L'occlusion directement intra-crânienne correspond le plus souvent à des embolies d'origine cardiaque, ou provenant d'emboles fibrino-cruoriques nés du thrombus partiel d'un gros vaisseau extra-crânien. Il apparait en effet dans le travail de SORBARA (71) que l'athérosclérose cérébrale intra-crânienne est retardée de 10 à 15 ans par rapport aux autres vaisseaux. Ainsi l'occlusion d'un vaisseau intra-cérébral évoque beaucoup plus l'embolie que la thrombose sur lésion athéromateuse. Mais quel que soit le mécanisme, cette occlusion va s'accompagner de l'extension d'un thrombus antérograde, le déficit étant proportionnel à la taille de ce thrombus.

Il est bien évident que tous ces phénomènes qui font appel à des processus de coagulation débouchent sur des conséquences thérapeutiques.

Deux éléments peuvent encore être mentionnés :

- Tout d'abord l'allure évolutive des AVC peut être expliquée par les phénomènes que nous venons d'étudier. Ainsi, au cours de l'accident transitoire l'interruption du courant sanguin reste extrêmement fugace, si bien que la souffrance cérébrale regresse et que la nécrose ne s'installe pas ; on évoque le plus souvent un embole fibrino-cruorique qui est désagrégé. De même l'accident évolutif peut fort bien correspondre au développement de ce thrombus antérograde.

- Le deuxième point, tient aux accidents emboligènes. Il apparait d'après les études de DEROUESNE (21) et GAZENGEL (31) que les emboles d'origine cardiaque après avoir occlus un vaisseau suffisamment longtemps pour créer la nécrose, peuvent secondairement être fragmentés ou délités. Et il a été démontré, dans des séries anatomiques, que près de la moitié de ces infarctus étaient de nature hémorragique ; on a

également constaté que l'embole était beaucoup moins souvent retrouvé dans les vaisseaux lorsque l'infarctus était hémorragique. Le mécanisme habituellement invoqué est que,si l'embolie,avant de se déliter, a persisté suffisamment longtemps pour altérer la paroi artérielle en aval, le rétablissement de la circulation va provoquer l'hémorragie. Nous avons ainsi une idée des mécanismes permettant la transformation d'un infarctus initialement ischémique, en infarctus hémorragique. Cette éventualité est évidemment plus probable et plus grave de conséquences si un traitement anticoagulant a été mis en route. Voila quel est le risque neurologique principal de l'usage d'un traitement anticoagulant à la phase aigüe d'un AVC ischémique. En théorie ce risque est plus grand au cours d'un accident de nature embolique, mais il doit être en fait présent à l'esprit dans tout AVC ischémique.

3) Les facteurs fonctionnels

ont été les mécanismes les plus étudiés, bien qu'ils soient peut-être les plus accessoires. Un des éléments importants parait être la diminution du calibre des artères dans le territoire ischémié. Ce phénomène de non recirculation post-ischémique, serait dû au gonflement des cellules gliales par un phénomène oedémateux, qui appuyant sur les capillaires, les écrase, réduisant leur lumière; l'eau responsable de ces gonflements proviendrait du plasma déterminant ainsi une augmentation de la viscosité sanguine. Cet oedème du territoire ischémié peut d'ailleurs devenir grave, se comportant comme une lésion expensive capable d'entraîner des phénomènes d'engagement et de compression, mettant en cause le pronostic vital lorsqu'ils atteignent le tronc cérébral.(30)(13)

- Un autre phénomène fonctionnel est représenté par la perte de l'autorégulation normale du calibre des artères. Ainsi lorsqu'il existe un infarctus cérébral, surviennent :

. Une baisse de pression dans les branches de l'artère occluse,

. Une baisse de la PO_2 sanguine

. Une augmentation de la PCO_2 sanguine avec accumulation de métabolites acides.

Tous ces éléments concourent à une vasodilatation naturelle entrainant une augmentation du débit sanguin cérébral dans la zone infarcie, apportant trop d'oxygène pour les besoins d'un tissu qui en consomme moins.

Ce phénomène explique ce que l'on appelle la "perfusion de luxe" ou "Syndrome des veines rouges" et qui tend à perfuser largement une zone infarcie au détriement de la zone périlésionnelle. Cet élement a été une des justifications des traitements par drogues vasodilatatrices(30)

En résumé, les mécanismes que nous venons d'évoquer montrent bien quelles difficultés le réseau anastomotique de suppléance va rencontrer au cours d'un AVC ischémique. Or, il parait essentiel d'éviter :

. L'ischémie des zones périlésionnelles,

. L'extension d'un thrombus antérograde,

. La migration d'un nouvel embole à partir d'une zone de thrombose artérielle ou cardiaque.

Voila une partie des buts que nous fixons au traitement anti-coagulant, en sachant bien, comme nous l'avons vu à propos des accidents emboliques qu'il existe un risque majeur, celui de voir recirculer du sang dans une zone nécrosée. Ce mécanisme qui peut spontanément entrainer une hémorragie, verra ce risque majoré si le malade est soumis à un traitement anticoagulant. C'est ce grave problème qui est responsable de nombreuses condamnations du traitement anticoagulant. Dans l'état actuel des connaissances il parait impossible de prévoir la survenue d'un tel accident ; Seule l'expérimentation clinique permettra de juger la réalité de ce risque.

C H A P I T R E III

-:-

L E S M E T H O D E S E T L E M A T E R I E L D E T R A V A I L

III LES METHODES ET LE MATERIEL DE TRAVAIL

A) LES METHODES

Nous allons à présent parler des méthodes de travail qui nous ont permis de comparer deux populations de patients. Tous les malades étudiés ont eu un accident vasculaire cérébral ischémique. Les uns ont été soumis à un traitement héparinique, les autres non.

Selon CERVANTES (18) qui a étudié la méthodologie de seize auteurs ayant travaillé sur ce problème, il apparait qu'un traitement anticoagulant est toujours trouvé efficace par les expérimentateurs qui observent le moins bien un certain nombre de critères méthodologiques.

Nous avons donc essayé de respecter le plus grand nombre de critères proposés par CERVANTES qui sont :

- le nombre de malades retenus pour l'étude,
- l'explication des moyens permettant de poser le diagnostic d'AVC ischémique,
- l'existence d'un protocole expérimental (Etude prospective)
- l' existence d'un lot de témoins
- l'unicité de lieu dans lequel se déroule l'expérimentation
- l'étude par la méthode du Double Aveugle
- l'existence d'autres facteurs de pronostic.

I) Le nombre de patients : afin qu'une étude ait une certaine valeur, il faut qu'elle porte sur un nombre suffisamment grand de malades. En outre, les critères de sélection ne doivent pas être trop sévères : en effet, dans certains travaux, on trouve plus de malades exclus que retenus, ce qui retire au traitement une grande part de sa valeur, car il ne peut s'adresser qu'à un petit nombre d'individus. Dans notre étude, nous avons retenus 108 malades. Nos critères d'exclusion étaient les suivants :

- l' H.T.A. sévère avec une minima supérieure à 110 mm de mercure (mm Hg),
- les affections néoplasiques ou les hémopathies évolutives,
- les insuffisances hépatiques sévères avec altération de la fonction hépatocytaire,
- les insuffisances rénales sévères avec une créatinine supérieure à 25 mg à l'entrée,
- enfin nous avons également éliminé les malades lacunaires présentant à leur entrée un état neurologique évoquant le syndrome pseudo-bulbaire.

Ces éléments de sélection ne nous ont pas fait retirer plus de 10 malades de cette étude.

2) Les moyens de diagnostic de l'AVC ischémique doivent être précisés. Il faut en effet différencier l'AVC thrombo-embolique de ce qui n'est pas un AVC d'une part, et surtout de l' AVC hémorragique d'autre part. Nous avons déjà évoqué ce problème lors du chapitre clinique.

. Parmi les éléments cliniques les arguments suivants ont une grande importance pour établir le diagnostic :

- antécédent d' AVC thrombo-embolique,
- cardiopathie emboligène,
- mode de début et allure évolutive,
- absence de troubles de conscience,
- absence de syndrome méningé, de vomissements, de céphalées.

. Parmi les éléments paracliniques :

- l'écho, qui, comme nous l'avons vu, a une grande importance dans les 24 premières heures, a été pratiqué de façon quasi-systématique. Il a toujours été complété par un examen électro-encéphalographique.

- Par contre la ponction lombaire a été effectuée à un nombre restreint de malades(20/108). Dans tous les cas, le liquide était "eau de roche" et montrait moins de 100 hématies / mm3. (A signaler que le chiffre de moins de 200 GR/mm3 est celui retenu pour éliminer une hémorragie cérébro-méningée. Mais, en fait, on devrait considérer les seuls chiffres inférieurs à 2 hématies / mm3). Nous n'avons pas pratiqué plus souvent la ponction lombaire, car cela ne nous semble pas être un geste parfaitement anodin chez quelqu'un qui vient de présenter un accident vasculaire cérébral. D'un autre côté, il nous est arrivé, à plusieurs reprises, de ne pas soumettre un malade à un traitement anti-coagulant, dont il aurait pu tirer bénéfice, car l'examen du liquide

céphalo-rachidien était perturbé par une hémorragie de ponction, alors que le tableau clinique était tout à fait celui d'un AVC ischémique. Dans ce cas la ponction lombaire, au lieu de clarifier la situation, la complique considérablement.

- Le fond d'oeil était pratiqué à presque tous les malades non traités par les anticoagulants et fut systématique chez chaque malade soumis aux héparinïques.

- Un examen par tomodensimétrie (type Scanner)n'a jamais été réalisé, mais lorsque nous disposerons de ce type d'appareillage, nous bénéficierons d'une grande certitude diagnostique.

- En ce qui concerne l'angiographie, elle n'a pas été pratiquée à titre systématique. Cet examen a été réalisé, parfois dans un but diagnostique, mais surtout lorsque l'on suspectait une lésion artérielle curable chirurgicalement. Ainsi, une étude angiographique a-t-elle été effectuée 47 fois / 108 (23 fois chez des malades ne recevant pas de traitement anticoagulant et 24 fois chez des malades sous Héparinate de Ca).

3) L'existence d'un protocole expérimental précédant la mise en route de l'étude est également un critère habituellement suivi par les expérimentateurs. Mais ceci ne s'applique qu'aux études prospectives et, dans notre cas, il nous était difficile de satisfaire à cette condition puisqu'il s'agissait d'une étude rétrospective.

4) La nécessité d'un lot de malades servant de témoins parait être une évidence lorsqu'on veut se rendre compte de l'efficacité d'une thérapeutique quelle qu'elle soit. Ceci est d'autant plus vrai pour les AVC dont chacun connait bien l'évolution capricieuse, impossible à prévoir la plupart du temps. Nous avons donc constitué deux groupes de malades :

. Le "groupe traité" recevant un traitement héparinique

. le "groupe témoin" ne recevant pas de traitement héparinique.

- Le groupe traité a été constitué en rassemblant tous les malades qui ont bénéficié d'un traitement par l'Héparinate de Ca à la phase aigüe d'un accident vasculaire cérébral ischémique. Tous ces malades ont été hospitalisés dans le service de Neurologie du Professeur BALLIVET, au cours des années 1976 et 1977.

- Le groupe témoin a été constitué en rassemblant tous les malades ayant présenté un accident vasculaire cérébral ischémique et qui ont été hospitalisés dans le même service au cours des années 1975 et 1976 et qui, bien entendu, n'ont reçu aucun traitement anticoagulant.

Ainsi cette étude réunit des malades hospitalisés durant les années 1975, 1976, 1977, dans un même service. Il pourra nous être objecté que cette étude est discutable car non randomisée. Mais il apparaît néanmoins que ces malades proviennent tous de la même région, que le mode de recrutement est identique (admission directe ou par l'intermédiaire du service d'urgence), que l'équipe infirmière est restée la même ainsi que l'équipe médicale, que les soins de nursing ainsi que le traitement symptomatique étaient les mêmes pour les deux groupes de malades. Ainsi tous les patients étaient soumis, dès leur entrée, à un traitement à visée antioedémateuse représenté par l'ACTH de synthèse et tous recevaient des médications à visée vasodilatatrice (Raubasine et Dihydroergocristine la plupart du temps). La seule différence entre les deux lots de malades a donc bien été l'apport du traitement par Héparinate de Ca.

5) L'unicité de lieu est également un critère important selon CERVENTES. Cet élément est parfaitement respecté dans cette étude puisque tous les malades ont été hospitalisés dans le service de Neurologie de l'Hôpital de Dijon; que les examens complémentaires ont tous été effectués dans les mêmes services et que les décisions thérapeutiques ont été prises par les mêmes personnes.

6) L'étude par la méthode du"double aveugle" aurait présenté l'avantage de l'objectivité. Cette pratique ne nous a pas été autorisée par les circonstances qui nous ont imposé une étude rétrospective.

7) D'autres facteurs de pronostic ont été pris en compte . Pour notre part, nous nous sommes attachés à trois d'entre eux :

- L'hypertension artérielle qu'elle soit découverte lors de l'hospitalisation, ou qu'elle soit connue du malade et traitée. Nous rappelons que nous avons éliminé de cette étude les patients présentant une hypertension artérielle minimale supérieure à 110 mm Hg.

- Le diabète sucré, qu'il soit insulino-dépendant ou indépendant.

- Le tabagisme .

Tels sont les critères méthodologiques qui ont permis la réalisation de ce travail.

En ce qui concerne le matériel, nous avons pu disposer des dossiers de la Clinique de Neurologie. Un certain nombre de ces malades avaient été revus en consultation, d'autres perdus de vue. Afin de pouvoir apprécier leur état clinique et surtout de connaître leur évolution, nous avons convoqué l'ensemble de ces malades à une consultation hospitalière. Dans le cas où ils ne pouvaient se déplacer, nous leur avons adressé une fiche de renseignements que nous leur demandions de nous retourner ; les médecins traitants étaient également avisés et recevaient la même fiche de renseignements. Nous avons également consulté les dossiers des services dans lesquels ces malades avaient pu être hospitalisés.

En ce qui concerne les décès, tous ont eu lieu dans un établissement hospitalier, si bien que nous avons pu avoir des précisions sur leur cause immédiate.

En somme nous avons pu reconstituer :

- l'épisode inaugural et son évolution immédiate,
- l'évolution à plus long terme et le devenir du malade jusqu'à la rédaction de ce travail.

B) LE MATERIEL

Au cours de ce chapitre, nous allons présenter nos deux séries de malades et montrer qu'elles sont aussi homogènes que possible.

Nous ferons ensuite la présentation de l'anticoagulant que nous avons utilisé, en expliquant les raisons de ce choix et nous indiquerons les conditions dans lesquelles nous l'avons employé.

I - ANALYSE DES DEUX GROUPES DE MALADES

Nous préciserons par tableaux comparatifs :

- l'âge et le sexe des malades
- le type étiologique des AVC
- le type évolutif des AVC
- les territoires lésés
- le délai d'hospitalisation
- la durée de surveillance
- l'importance des autres facteurs de pronostic retenus

A) - REPARTITION EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE

Tableau N° 1

	SEXE			AGE (en années)					
	HOMMES	FEMMES	TOTAL	<40	40-49	50-59	60-69	70-79	>80
TEMOINS	37	19	56	1	2	7	19	25	2
TRAITES	29	23	52	0	9	7	19	13	4

- Nos deux séries comportent :
  - . 56 malades dans le groupe témoin
  - . 52 malades dans le groupe traité

- Il y a 66% d'hommes dans le groupe témoin
  56% d'hommes dans le groupe traité

- L'âge moyen est de :
  67 ans dans le groupe témoin
  64 ans dans le groupe traité

Le malade le plus jeune (33 ans) appartient au groupe témoin et le plus âgé (86 ans)au groupe traité.

- L'âge moyen plus jeune du groupe traité tient sans doute du fait que l'on prescrit plus volontiers un traitement "actif", même s'il comporte un risque potentiel, à un sujet jeune qu'à une personne âgée.

On remarque néanmoins que quatre malades de plus de 80 ans ont bénéficié d'un traitement héparinique.

B) REPARTITION SELON LE TYPE ETIOLOGIQUE DES AVC

Dans tous les travaux consacrés au traitement des AVC ischémiques les Auteurs séparent :

- les AVC emboliques d'origine cardiaque
- les AVC thrombo-emboliques d'origine athéromateuse.

En effet, l'opinion générale concernant les bénéfices tirés d'un traitement anticoagulant, n'est pas la même selon ces deux types d'AVC.

Nous avons donc observé la même distinction, mais nous nous sommes heurtés aux mêmes difficultés que BAKER (3) et FISCHER (26) en ce qui concerne la répartition des AVC emboliques d'origine cardiaque et les AVC d'origine athéromateuse.

Effectivement un malade porteur d'une cardiopathie emboligène peut fort bien présenter un réseau vasculaire athéromateux ; et inversement un malade athéromateux peut avoir fait un trouble du rythme paroxystique. C'est la raison pour laquelle nous avons mis à part les malades pour lesquels il était difficile de trancher entre "embole d'origine cardiaque" et "accident thrombo-embolique d'origine athéromateuse".

Nous avons enfin créé un dernier groupe de malades, rassemblant des gens qui ont tous une artériographie cérébrale montrant un réseau vasculaire indemne d'athérome, qui n'ont aucun signe clinique d'artériopathie et dont le coeur est considéré parfaitement sain.

Ceci nous conduit à envisager quatre groupes étiologiques :

GROUPE 1 . AVC ischémique à coeur sain mais à réseau vasculaire athéromateux,

GROUPE 2 . AVC ischémique à réseau vasculaire supposé sain mais avec cardiopathie embolique

GROUPE 3 . AVC ischémique avec cardiopathie embolique et réseau vasculaire athéromateux

GROUPE 4 . AVC ischémique à coeur et réseau vasculaire sains.

Tableau N° 2

		TEMOINS	TRAITES	TOTAL
1)	AVC ischémique à coeur sain à réseau vasculaire athéromateux	32 (57%)	27 (52%)	59 (54,6%)
2)	AVC ischémique à réseau vasculaire supposé sain à cardiopathie embolique	10 (18%)	14 (27%)	24 (22,2%)
3)	AVC ischémique à réseau vasculaire athéromateux à cardiopathie embolique	10(18%)	7 (13,5%)	17 (15,7%)
4)	AVC ischémique à coeur sain à réseau vasculaire sain	4 (7%)	4 (7,5%)	8 (7,5%)

Nous pouvons faire plusieurs remarques au sujet de chacun de ces groupes :

- Le groupe 1)

Représente plus de la moitié de nos AVC ischémiques qui sont ainsi considérés comme d'origine athéromateuse. Dans 33 cas sur 59, nous en avons la preuve par l'artériographie. Sinon ce sont des arguments cliniques ou ophtalmodynamométriques qui nous permettent d'évoquer cette étiologie.

- Le groupe 2)

Les malades de ce groupe sont cliniquement indemnes d'artériopathie . En ce qui concerne la cardiopathie emboligène,10 fois sur 24 il s'agissait d'un rétrécissement mitral passé en arythmie complète; dans les autres cas on retrouvait un passage récent en fibrillation auriculaire ou en Flutter.

Nous signalons que notre pourcentage d'AVC emboliques d'origine cardiaque (22%) est comparable à celui estimé par DALAL dans une étude clinique (24%).

- Le groupe 3)

Dans cette série, 12 malades sur 17 sont en arythmie complète, ce qui est compatible avec un accident embolique, mais tous ont également une artériopathie diffuse par athérome. Chez les 5 malades restant, les seuls arguments cliniques et paracliniques sont, en l'absence d'artériographie, insuffisants pour déterminer l'étiologie. On peut simplement affirmer qu'il s'agit d'AVC ischémiques.

Pour bien montrer les difficultés que l'on peut rencontrer pour déterminer l'étiologie d'un AVC ischémique, nous rapportons deux observations :

Obs N°1 : Il s'agit d'une femme de 78 ans, chez laquelle on retrouve un antécédent d'embolie dans la sous-clavière gauche. Cette malade présente de fréquents passages en tachyarythmie paroxystique par fibrillation auriculaire. Elle accuse brutalement une hémiplégie gauche, d'emblée maximum associée à des troubles de l'occulomotricité, avec nystagmus droit. Le décès se produit au 12è jour dans un tableau d'encombrement respiratoire. L'autopsie est pratiquée et il est observé au niveau de l'encéphale de nombreux ramollissements ischémiques d'âge différents, dans les régions Sylviennes, Occipitales et Protubérantielles. Il existe une thrombose avec un embole dans la vertébrale droite, des sténoses serrées des cérébrales postérieures et un athérome basilaire diffus.

Il est difficile dans ce cas de faire la part des choses, cette malade ayant probablement présenté des accidents à la fois emboligènes d'origine cardiaque et d'origine athéromateuse.

Obs N°2 Il s'agit d'un homme de 72 ans, dans les antécédents duquel on retrouve six hémiplégies gauches, 4 étant transitoires, 2 ne laissant que des séquelles minimes. Le malade présente finalement une hémiplégie gauche qui ne régresse pas. Le fait que tous les accidents surviennent dans le même territoire, évoque une pathologie athéromateuse de la carotide droite. Cependant ce malade fait des passages incessants en fibrillation auriculaire et cela ne doit pas faire négliger l'hypothèse d'emboles d'origine cardiaque.

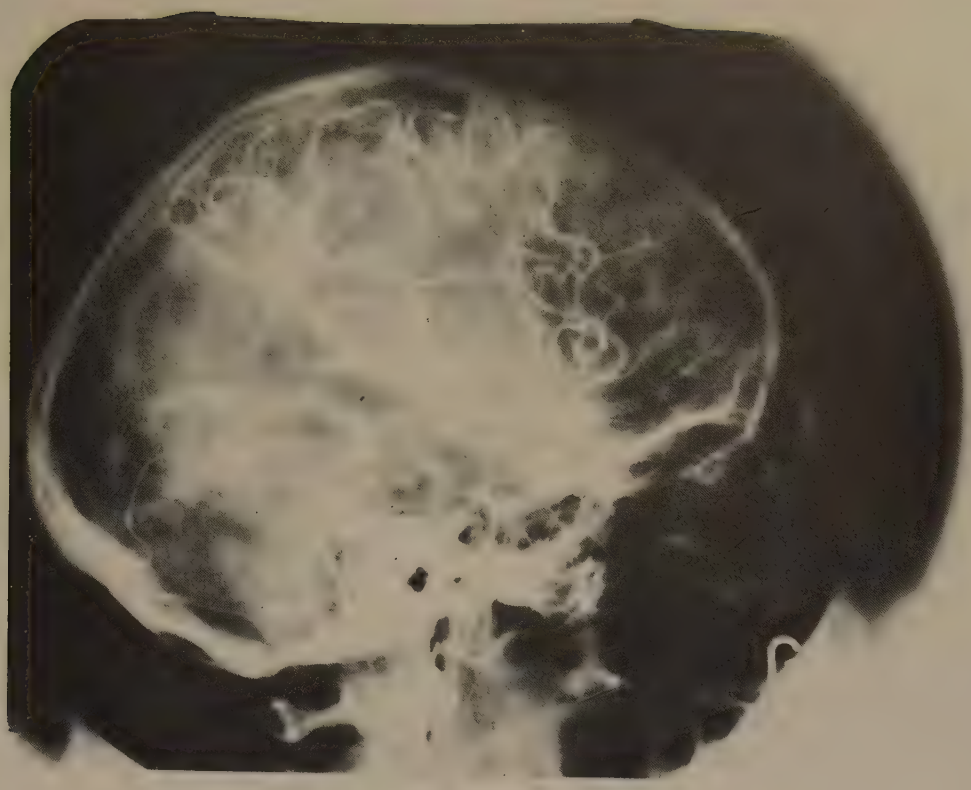


Photo n° 1

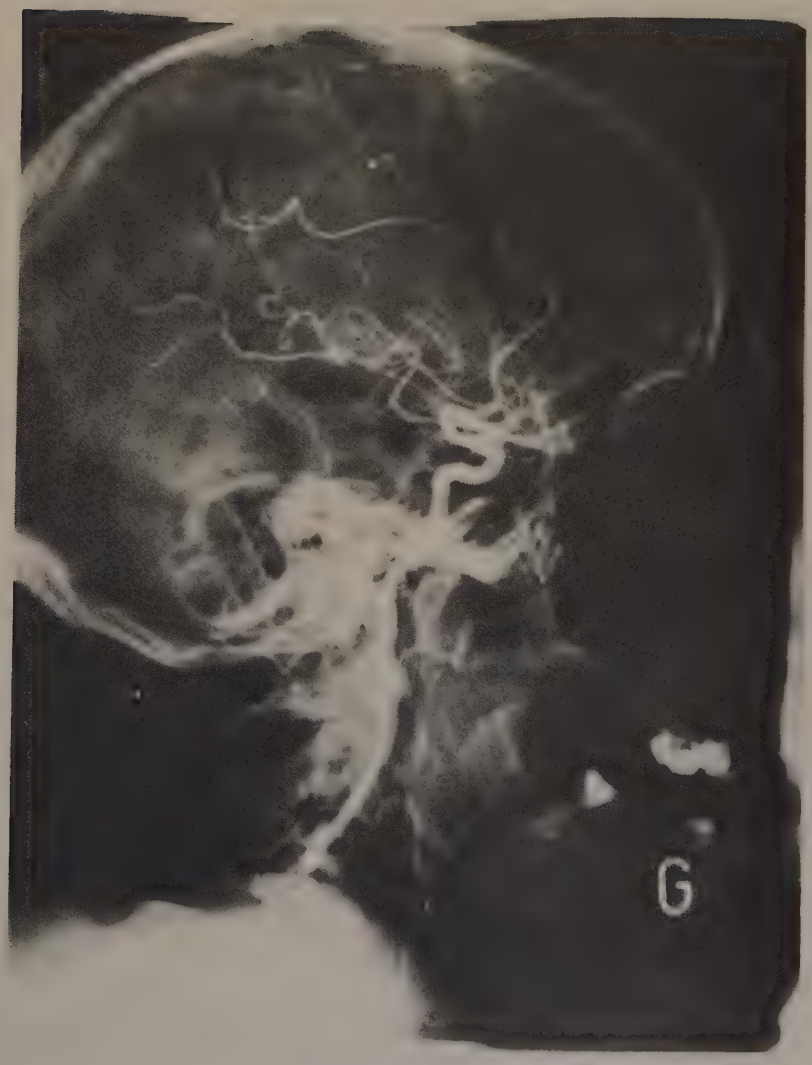


Photo n° 2

- Le Groupe 4)

Il s'agit dans tous les cas de malades jeunes (moyenne d'âge 52 ans) qui ont tous un coeur supposé sain. L'artériographie a toujours été pratiquée. L'aspect des vaisseaux extra-crâniens était toujours normal. La vascularisation intra-crânienne était également normale sauf dans deux cas :

Obs. N°3 - Chez une femme de 47 ans qui présente brutalement une hémiplégie droite avec une crise comitiale initiale. L'artériographie faite en urgence montre un embole dans l'artère du pli courbe (photo N°1). Une seconde artériographie, effectuée quinze jours plus tard, montre la disparition de l'embole et un réseau vasculaire parfait (photoN°2). L'embole s'était donc désagrégé.

Obs. N°4 - L'autre cas,en tous points similaires, concerne un homme de 49 ans. L'artériographie faite dans les heures qui suivent une hémiplégie droite, montre un arrêt cupuliforme dans la Sylvienne gauche, sans aucun signe d'athérome en amont. Une angiographie ultérieure ne permet pas de retrouver l'embole.

Ces deux observations rappellent les travaux de DALAL (19) prouvant la disparition d'emboles à deux examens angiographiques successifs.

Les six autres malades ont eu leur artériographie à distance de l'épisode initial et l'aspect du réseau vasculaire était tout à fait normal. Mais un embole, s'il était en cause, avait eu tout le temps de disparaitre.

Il nous apparait que dans ce petit groupe, l'histoire clinique et l'aspect angiographique évoquent un mécanisme de nature embolique. Mais il n'a jamais été possible de déterminer la provenance de cet éventuel embole.

C) REPARTITION SELON LE TYPE EVOLUTIF DES AVC

Nous utilisons, comme nous l'avons exposé dans le chapitre clinique, la classification de MILLIKAN (55)

Tableau N°3

	TEMOINS	TRAITES	TOTAL
AVC transitoires	3 (5,4%)	3 (5,7%)	6 (5,5%)
AVC progressifs	4 (7,1%)	9 (17,3%)	13 (12%)
AVC constitués	49 (87,5%)	40 (77%)	40 (82,5%)

Il apparait que le recrutement hospitalier intéresse surtout les malades présentant un AVC déjà constitué. Il est cependant intéressant de considérer les antécédents de ces malades présentant un AVC constitué :

. 21% des AVC constitués ont été précédé d'un ou plusieurs AVC transitoires. Dans les 2/3 des cas les AVC transitoires remontent à moins de un an et presque une fois sur deux à moins de un mois.

. 21% des malades admis pour un AVC constitué ont déjà présenté un ou plusieurs AVC laissant des séquelles.

Ainsi il est démontré que dans 40% des cas l'AVC constitué qui amène le malade à se faire hospitaliser n'est pas inaugural et dans 20% des cas l'alerte n'avait été qu'un AVC transitoire, ne laissant aucune séquelle. Deux observations illustrent bien ce problème :

> Obs. N°5 - Il s'agit d'un homme de 68 ans qui présente, depuis 5 mois, des épisodes hémiparétiques droits transitoires, s'accompagnant parfois d'aphasie durant quelques minutes. Il est finalement hospitalisé dans un tableau d'hémiplégie droite avec aphasie, qui ne regresse pas. L'artériographie cérébrale objective une occlusion complète de la carotide interne gauche. Il existe en outre un athérome ostial vertébral bilatéral.

Obs. N°6 - Il s'agit d'un homme de 54 ans, diabétique, hyperlipidémique qui présente depuis trois mois des paresthésies transitoires du membre supérieur gauche. C'est une hémiplégie gauche brutale qui le conduit à l'Hôpital. L'artériographie cérébrale montre une occlusion complète de la carotide droite et une sténose serrée de la carotide gauche.

Dans ces deux cas, il est probable que si le malade avait consulté plus tôt, l'artériographie n'aurait alors montre qu'une sténose athéromateuse carotidienne pouvant bénéficier d'un traitement médical préventif et surtout d'une endartériectomie.

On peut faire une autre constatation en comparant ce tableau avec les AVC emboliques d'origine cardiaque : Dans l'immense majorité des cas (21/23) l'accident embolique d'origine cardiaque se révèle par un AVC constitué. Cette corrélation avait déjà été faite par GAUTIER (29) .

D) REPARTITION SELON LES TERRITOIRES LESES

Tableau N°4

	SYSTEME CAROTIDIEN			SYSTEME VERTEBRO-BASILAIRE
	gauche	droit	total	
TEMOINS	33	20	53	3
TRAITES	38	11	49	3
TOTAL	71	31	102 (95,5%)	6 (5,5%)

La grande majorité des AVC ischémiques intéresse le territoire carotidien (102/108). Il est curieux de noter la prédominance de l'hémiplégie droite (2/3) par rapport à l'hémiplégie gauche. Cela est sans doute lié au fait que l'hémiplégie droite s'accompagne souvent d'aphasie ; elle apparait ainsi initialement beaucoup plus impressionnante au malade et à son entourage, si bien que l'hospitalisation est le plus souvent décidée.

Nous n'avons qu'un nombre restreint d'accident vertébro-basilaire (6/108). Une seule fois cet AVC a pu être rattaché à un AVC embolique d'origine cardiaque.

E) REPARTITION EN FONCTION DU DELAI D'HOSPITALISATION

Il nous a paru important de comparer dans nos deux séries de malades le délai écoulé entre les premières manifestations de l'AVC et le moment où le malade entre à l'Hôpital. Cette notion conditionne la précocité de mise en route du traitement.

Tableau N°5

	TEMOINS	TRAITES	TOTAL
HOSPITALISATION DANS LES 24 PREMIERES HEURES	40	33	73 (67,6%)
HOSPITALISATION ENTRE LA 24è et la 72 è HEURE	10	14	24 (22,2%)
HOSPITALISATION APRES LA 72è HEURE	6	5	11 (10,2%)

Il est satisfaisant de constater que les 2/3 des malades sont hospitalisés dès le premier jour et 90% au cours des trois premiers jours.

F - REPARTITION EN FONCTION DE LA DUREE DE SURVEILLANCE

Etant donné qu'il s'agit d'une étude rétrospective, le recul n'est pas le même en ce qui concerne la série des malades témoins et celle des malades traités.

Effectivement :

- Dans le groupe témoin

. 89% des malades sont suivis depuis plus de un an
. dont 66,5% depuis plus de 2 ans.

- Dans le groupe traité

. 82% des malades sont suivis depuis plus de six mois,
. dont 57% depuis plus de un an,
. et seulement 7% depuis plus de 2 ans.

Mais nous rappelons que ce travail ne concerne le traitement des AVC ischémiques qu'au cours des premiers mois de leur évolution.

Nous tiendrons compte de cette différence de recul entre les deux groupes lors de l'appréciation des résultats.

G) REPARTITION DES AUTRES FACTEURS DE PRONOSTIC

Nous avons pris en considération trois facteurs qui ont la réputation d'avoir une action nocive sur le système circulatoire. Ces trois éléments sont :

- L'hypertension artérielle (HTA)
- le diabète sucré
- Le tabagisme.

a) l'hypertension artérielle

Nous rappellons que nous avons éliminé de cette étude les malades présentant une HTA avec un chiffre de minima supérieur à 110 mm Hg. Nous avons recencé dans chaque groupe les malades qui avaient des antécédents hypertensifs et/ou qui prenaient un traitement antihypertenseur. Nous avons également repertorié les malades ayant une HTA avec un chiffre minima compris entre 100 et 110 mm Hg retrouvé à plusieurs examens successifs.

Tableau N°6

	TEMOINS	TRAITES	TOTAL
ANTECEDENTS HTA	20(35%)	12 (23%)	32(30%)
100 ≤ TA mini ≤ 110	8(14%)	6(11,5%)	14(13%)

Nous avons un nombre plus élevé de malades ayant des antécédents d'hypertension dans le groupe témoin. Mais le nombre de malades conservant une hypertension avec TA minimale supérieure à 110 mm Hg est le même dans les deux groupes.

b) Le diabète sucré

Le nombre de diabétiques est comparable dans les deux groupes :

- 8(14%) dans le groupe témoin
- 6 (11,5%) dans le groupe traité.

c) Le tabagisme

Nous ne considérons que les malades qui étaient fumeurs au moment où ils sont hospitalisés. Nous avons ensuite recherché ceux qui ont cessé leur intoxication après leur AVC. Cet élement parait avoir une certaine importance pour juger l'évolution selon MILLER-FISCHER (25)

Tableau N°7

	TEMOINS	TRAITES	TOTAL
TABAGISME LORS DE L'AVC	6 (11%)	13(25%)	19 (17,6%)
TABAGISME POURSUIVI APRES L'AVC	4	8	

Il existe deux fois plus de fumeurs dans le groupe traité. On a la surprise de s'apercevoir que plus de la moitié des malades poursuivent leur intoxication après avoir fait un AVC. Peut-être ne sommes nous pas assez persuasifs en ce qui concerne les règles d'hygiène, à moins que nous ne donnions pas nous même le bon exemple !!

-:-

L'ensemble de ces tableaux nous permet d'affirmer que pour les critères étudiés, nos deux séries présentent une bonne homogénéité.

II - ANALYSE DE L'ANTICOAGULANT EMPLOYE

Il s'agit de l'Héparine sous forme d'Héparinate de Calcium.

A) L'HEPARINE

C'est un muccopolysaccharide soufré de poids moléculaires 8 à 20.000, comportant de fortes charges électrostatiques, à l'origine de sa grande affinité de liaison avec les protéines. Son action anticoagulante est directement liée à cette propriété.

1°) Mode d'action selon RABY (62)

L'Héparine agit en présence d'un cofacteur plasmatique, une α_2 globuline, l'antithrombine III (AT III) qui est un inhibiteur physiologique de la coagulation, d'action progressive.

Tous les facteurs de la coagulation ayant une action protéolytique sont des cibles pour le complexe AT III- Héparine, qui inhibe ainsi la coagulation à tous ses stades:

. Antithrombine puissante, d'activité immédiate, elle neutralise la thrombine avant son hydrolyse du fibrinogène. Ainsi elle potentialise l'effet des antithrombines naturelles et agit au stade ultime de la coagulation.

. Au stade de la thromboplastinoformation, elle déprime les différents facteurs suivant, par ordre de sensibilité décroissante :

- facteurs contacts (XI et XII)
- Facteurs antihémophyliques A et B (VIII et IX)
- Accélerine (V).

Elle s'oppose ainsi à la formation de la prothrombinase et a de plus une action antiprothrombinase.(Xa)

Grâce à ces deux actions dirigées contre la thrombine et la prothrombinase, l'Héparine évite donc l'accumulation dans la circulation des protéases nécessaires à la formation de la fibrine et elle allonge le temps nécessaire à l'élaboration du caillot.

Pour de faibles posologies, telles que les préconise KAKKAR (39), l'Héparine, qui active modérément l'antithrombine III, n'aboutit pas

à la neutralisation des protéases. Elle agit essentiellement sur la prothombinase (Xa) qui est neutralisée à mesure de son apparition dans la circulation, expliquant ainsi l'action prophylactique sur les thromboses de l'Héparine à faible dose (66).

- Sur les plaquettes, l'action antithrombinique de l'Héparine s'oppose indirectement à l'agrégation plaquettaire et à la métamorphose visqueuse, donc à la libération de facteur 3 plaquettaire. En outre, dans certaines thrombocytoses (post-opératoires, brulés) l'Héparine a une action thrombopéniante.

- Sur le système fibrinolytique, l'Héparine a une action non négligeable, permettant la concentration des activateurs du plasmin ogène au niveau de la fibrine, ce qui favorise indirectement la fibrinolyse.

Au total, l'Héparine, en fonction de la dose introduite, allonge à volonté le temps d'élaboration du caillot, cela sans altérer le mécanisme profond des trois étapes de la coagulation, puisqu'elle ne diminue pas le taux normal des facteurs en présence. Il s'agit d'une action harmonieuse, agissant progressivement sur la coagulation, avec possibilité de l'adapter d'une façon précise à l'hypocoagulabilité voulue. Cela permet dès la suppression du traitement une restauration immédiate et totale du potentiel coagulant.

- On reconnait d'autres propriétés à l'Héparine

. Action anti-inflammatoire à l'origine de la réduction des oedèmes et de la baisse du fibrinogène dans les états inflammatoires,

. Action antalgique (affections coronaires, artérite périphérique),

. Action clarifiante du sérum par action sur la lipoprotéine lipase, ce qui expliquerait selon RABY (62) l'action anti-athéromateuse reconnue de l'Héparine et justifierait son emploi au long cours comme thérapeutique préventive de l'athérome (5),

. Action sur la déformabilité des globules rouges, facilitant la microcirculation et évitant la stase (73).

2°) Les indications de l'Héparine découlent de son mode d'action. Ainsi toute manifestation ischémique est justiciable, au plan théorique, d'une héparinothérapie. Il en est

de même pour les AVC ischémiques cérébraux résultant d'une thrombose ou d'un embole.

- Sans effet direct sur le thrombus formé, l'Héparine en limite l'extension par diminution de l'adhérence plaquettaire au caillot. Elle préserve ainsi l'oblitération du capital vasculaire précieux que représentent les collatérales (62)- (23).

- Sans action directe de revascularisation, l'Héparine, après occlusion, favorise un mécanisme endogène, aboutissant à la reperméabilisation et au développement de collatérales (23).

L'action préférentielle de l'Héparine sur l'ischémie cérébrale a pu être démontrée :

. En chirurgie expérimentale (13), l'héparine, comparée aux vasodilatateurs, au dipyridamole et aux coumariniques, est la seule drogue qui, lorsqu'elle est associée aux bicarbonates lutant contre l'acidose, est susceptible de rétablir la vascularisation cérébrale après sténose.

. En chirurgie humaine (73), l'Héparine permet une protection efficace du cerveau, après clampage de 7' à 30' de la carotide interne, afin de réaliser une endartériectomie.

Tous ces éléments nous ont fait choisir l'Héparine pour tenter de lutter contre l'évolution des AVC ischémiques.

- Nous avons en effet préféré utiliser l'Héparine plutôt que les antivitamines K (AVK) qui reste l'anticoagulant le plus largement utilisé dans la pathologie vasculaire cérébrale.

- Le mode d'action des AVK est de s'opposer à la synthèse hépatique normale des facteurs vitamino-dépendants qui sont :

. La prothrombine (II)
. Le facteur antihémophilique B (IX)
. Le facteur Stuart (X)
. La convertine (VII)

Les AVK ne possèdent pas d'autre action thérapeutique qu'anticoagulante.

- Il est évident que cette action n'est pas immédiate à s'accomplir et nécessite environ 72 heures avant d'être devenue efficace.

De même si l'on veut arrêter le pouvoir anticoagulant, il sera difficile d'agir immédiatement, alors que l'action héparinique peut être stoppée à tout moment par le sulfate de protamine.

Malgré l'apparente facilité d'emploi que constitue la voie orale, les AVK sont beaucoup moins maniables que l'Héparine lorsque l'on veut réaliser une hypocoagulabilité efficace et cela pour deux raisons : (66)

- La zone thérapeutique reste assez mal définie,
- des réactifs différents peuvent donner pour un même sang des résultats différents.

Cette difficulté de surveillance rend compte des risques de ce type de traitement :

- inefficacité par dépression insuffisante des facteurs concernés,
- ou au contraire rupture des facteurs déprimés entrainant une incoagulabilité à l'origine d'accidents hémorragiques.

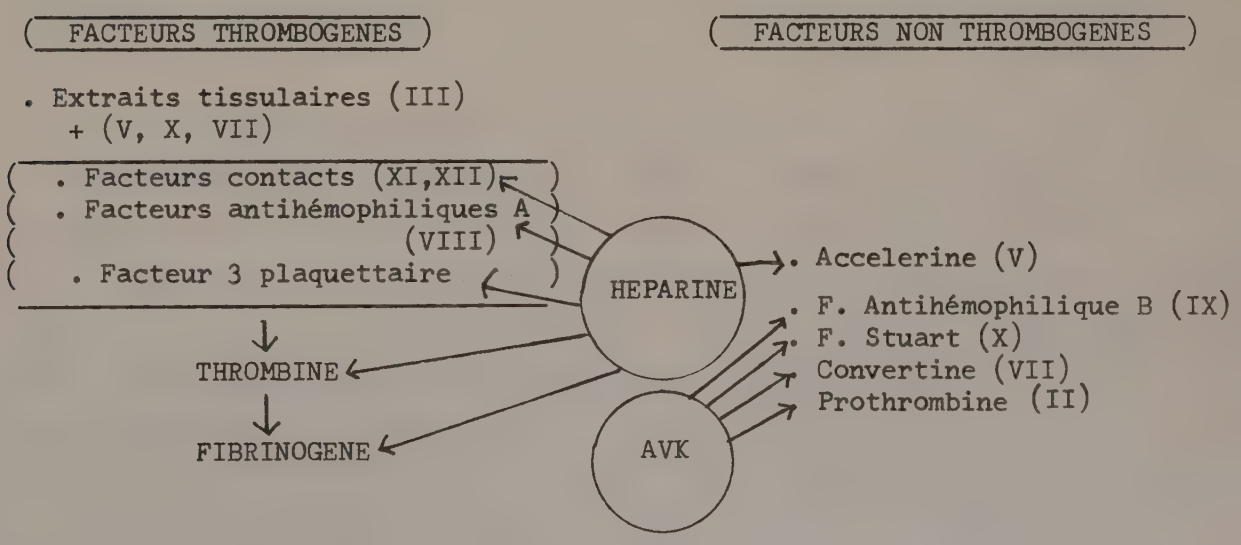
Ceci est majoré par la voie digestive d'absorbtion de ces AVK et les nombreux inhibiteurs ou potentialisateurs de leur action qui peuvent interférer à ce niveau.

Ces risques sont d'ailleurs apparus à Mme PINON (61) qui lui font rejeter ce type d'anticoagulants.

Enfin RABY (62) a montré que les AVK agissaient en déprimant des facteurs réputés peu "thrombogènes" et qu'ils n'empèchent pas l'hypercoagulabilité.

Au contraire, l'Héparine agit sur la plupart des facteurs "thrombogènes", comme nous le représentons ci-dessous :

MODE D'ACTION COMPARE DE L'HEPARINE ET DES AVK (Selon RABY)



3°)Les contre-indications de l'Héparine

sont celles de tout traitement anticoagulant, à savoir les lésions où les maladies hémorragiques (coagulopathies congénitales ou acquises).

Il faut cependant avoir présent à l'esprit le risque hémorragique cérébral accru lorsqu'il s'agit de sujets âgés ou hypertendus, du fait du développement de micro-anévrysmes au dépend des artères de calibre inférieur à 250 µ (29).

B) MODALITE PRATIQUE D'UTILISATION DE L'HEPARINE

1°) L'héparinate de Calcium par voie sous-cutanée

Ce mode d'administration est beaucoup moins astreignant que l'Héparine par voie intra-veineuse, tout en conservant les qualités homogènes du produit sur la coagulation.

L'utilisation d'un sel de Calcium évite l'infiltration de sang dans le tissu cellulaire sous-cutané et permet une résorbtion lente de l'Héparine sur une période de 12 h.

2°) La posologie - Nous avons pratiqué deux injections par 24 h, à 12 h d'intervalle. Pour les premières injections les doses d'Héparinate de Ca sont fonction du poids du malade (0,05 ml pour 10 Kg de poids, soit 1.250 U.I. pour 10 Kg) et ensuite les doses sont adaptées en fonction des résultats biologiques. Lorsque l'injection d'une dose dépasse 0,5 ml (12.500 U.) la dose totale quotidienne était fractionnée en trois, chaque injection se faisant toutes les 8 h.

3°) Le contrôle biologique

est effectué à la 8è heure de façon à obtenir un temps de recalcification plasmatique (temps de Howell, TH) aux environs de deux fois le témoin.

Un contrôle intermittent est fait par un test de coagulabilité plus sensible, soit temps de céphaline activée (TCK) soit thromboélastogramme (TEG) pour s'assurer de l'efficacité du traitement et éviter le risque hémorragique.

III - CONDITIONS DANS LESQUELLES LE TRAITEMENT HEPARINIQUE A ETE EMPLOYE

Nous allons étudier successivement :

- Les critères de mise en route de l'Héparinate de Calcium
- le délai de mise en route du traitement
- la durée de ce traitement
- la valeur de l'hypocoagulabilité obtenue
- les critères d'arrêt du traitement.

Ces éléments vont nous permettre de juger de l'opportunité du traitement, mais aussi de sa validité.

1°) Les critères de mise en route du traitement

Le traitement anticoagulant d'un AVC ischémique a trois objectifs théoriques (54) :

- prévenir la thrombose
- maintenir la perméabilité artérielle
- prévenir une embolie.

En pratique et en raison des travaux antérieurs, cinq objectifs doivent être recherchés (54) :

- améliorer un AVC constitué
- prévenir la survenue d'un AVC constitué après des épisodes d'AVC transitoires,
- arrêter la progression d'un AVC évolutif
- prévenir un embole cardiaque
- prévenir une complication thrombo-embolique.

Mais dans la réalité quotidienne, les raisons qui nous ont fait porter l'indication du traitement anticoagulant sont parfois différentes. Elles peuvent être parfois associées chez un même malade. Nous avons donc analysé, de façon rétrospective, les critères qui ont conduits à la mise en route du traitement :

Arguments cliniques :

- AVC ischémique d'origine athéromateuse 20
- AVC ischémique d'origine embolique cardiaque 18
- AVC transitoire qui se répète de façon rapprochée 6
- AVC d'évolution progressive 6
- AVC ischémique qui s'aggrave secondairement après un temps de latence plus ou moins long 3
- Apparition d'une thrombophlébite de membre 3
- Apparition d'une embolie pulmonaire 2
- Apparition d'un embole périphérique non cérébral 1

Arguments angiographiques : 12

Ceci nous montre la prépondérance des arguments cliniques sur les arguments paracliniques. L'apport de l'angiographie n'est cependant pas négligeable puisque dans 23% des cas cet examen a fait poser l'indication d'un traitement anticoagulant. Il est également intéressant de signaler que dans 6 cas ce sont des éléments "non neurologiques" (complication thrombo-emboliques périphériques) qui font prescrire les anticoagulants.

2°) Délai de mise en route des anticoagulants.

Ce délai étant considéré à partir du début des troubles :

Tableau N° 8

AU COURS DES 24 PREMIERES HEURES	17 (32,6%)	65,3%
ENTRE LA 24è et la 48è HEURE	3 (5,7%)	
ENTRE LE 2è et le 5è JOUR	14 (27%)	
ENTRE LE 5è et le 10è JOUR	7 (13,5%)	
AU DELA DU 10è jour	11 (21,2%)	

- 65,3% des malades ont vu leur traitement débuté dans les 5 jours suivant leur AVC ischémique.

- le délai d'instauration le plus long a été de un mois. Il s'agissait d'un malade présentant un AVC dans le territoire vertébro-basilaire. C'est l'artériographie montrant une sténose athéromateuse du tronc basilaire qui a permis de prendre la décision.

- Il est intéressant de noter que sur les 21 malades soumis dès le premier jour au traitement héparinique, 12 ont une cardiopathie embolique.

3°) Durée du traitement par l'Héparinate de Ca

Tableau N° 9

Inférieure à 1 mois	10	(19%)	
1 à 2 mois	12	(23%)	
2 à 3 mois	14	(27%)	57,5%
3 à 4 mois	8	(15,6%)	
4 à 6 mois	4	(7,7%)	
Supérieure à 6 mois	4	(7,7%)	

- 57,5 % des malades ont reçu de l'Héparinate de Ca pendant une durée supérieure à 2 mois.

- Pour les 10 malades chez qui le traitement est inférieur à un mois on compte :

. 6 malades décédés au cours du traitement
. 2 malades chez qui l'Héparinate de Ca a été remplacée à domicile par des AVK
. 1 malade qui a bénéficié d'une endartériectomie
. 1 malade qui a retrouvé un rythme sinusal et a vu son traitement suspendu.

4°) Valeur de l'hypocoagulabilité obtenue

L'efficacité du traitement anticoagulant a systématiquement été mesurée par la pratique répétée du temps de Howell (T.H.) et du temps de céphaline Kaolin. Parfois un thromboélastogramme était pratiqué.

Nous avons étudié l'ensemble des temps de Howell afin de juger la valeur de l'hypocoagulabilité. Les malades sont ainsi répartis en trois catégories :

- Isocoagulables lorsque les T.H. étaient identiques à la valeur de référence,

- Hypocoagulables modérés (H.M.) lorsque les T.H. étaient compris entre 1 fois $\frac{1}{2}$ et 2 fois la valeur de référence,

- Hypocoagulables vrais (H.V.) lorsque les T.H. étaient supérieurs à 2 fois la valeur de référence.

Tableau N° 10

Isocoagulables	1	(2%)
H.M.	30	(57,7%)
H.V.	21	(40,3%)

Nous estimons donc que nos malades soumis à l'Héparinate de Ca bénéficiaient d'une hypocoagulabilité efficace et qu'il ne s'agissait pas uniquement d'une dose préventive, maintenant les malades isocoagulables, comme le préconisent RECOULES-ARCHES (63)et Mc. CARTHY (44).

Par ailleurs nous n'avons jamais observé, avant l'instauration du traitement anticoagulant, des signes biologiques d'une hypercoagulabilité préexistante. C'est ce qui explique sans doute que nous ayons toujours obtenu une hypocoagulabilité satisfaisante avec des doses modérées d'Héparinate de Ca, alors que dans d'autres accidents thromboemboliques (phlébite, embolies pulmonaires par exemple) d'importantes doses d'Héparine sont nécessaires, ceci en raison d'un état d'hypercoagulabilité.

5°) Les critères d'arrêt du traitement

De la même façon que nous avons recherché les critères qui nous ont fait prescrire l'Héparinate de Ca, nous avons retrouvé ceux qui nous ont fait cesser la thérapeutique. Si les indications de mise en route des anticoagulants commencent à être codifiées, il n'en est pas de même pour l'arrêt du traitement. Certains points sont néanmoins précisés par quelques auteurs :

. En cas d'AVC embolique , le traitement anticoagulant devrait être poursuivi tant que persiste la source embolique. En fait selon ADAMS (1) et CARTER (16), le bénéfice du traitement anticoagulant est surtout net au cours des six premiers mois.

. En cas d'AVC transitoire on préconise la poursuite du traitement pendant six mois à un an (3) (69). En fait WHISNANT (77) estime que ce traitement est surtout efficace pendant les deux premiers mois suivant l'AVC transitoire, temps correspondant à la cicatrisation ou à la cessation d'activité emboligène de la lésion artérielle responsable des AVC transitoires.

. En cas d'AVC progressif le traitement doit être maintenu pendant une période de 6 mois (3) à un an (26) (27).

. En cas d'AVC constitué il n'y a pas de bénéfice à faire un traitement prolongé (43) (53).

. 2 règles sont encore conseillées :

- Arrêter progressivement les anticoagulants afin d'éviter le phénomène de rebond constaté par MARSHALL et GROCH (47) (33).
- Reprendre le traitement anticoagulant lorsqu'une récidive se produit.

Les raisons d'arrêt de l'Héparinate de Ca ont été :

- Evolution clinique satisfaisante et absence de risque de récidive .. 21
- Remplacement par les AVK 16
- Endartériectomie 5
- Absence d'amélioration clinique et pas de justifications autres à la poursuite du traitement 3
- décès du malade 4
- Accident hémorragique imposant l'arrêt 2
- Enfin, malades toujours sous traitement 4

Nous signalons que les 16 malades qui ont vu leur Héparinate de Ca remplacée par des AVK par leurs médecins traitants, 10 présentaient une cardiopathie embolique.

C H A P I T R E I V

-:-

R E S U L T A T S

IV RESULTATS

Dans le domaine de la pathologie vasculaire cérébrale, il est extrêmement difficile d'évaluer objectivement l'effet d'une thérapeutique. En effet, en raison des mécanismes physiopathologiques qui régissent ce type d'affection, l'évolution naturelle d'un AVC ischémique se fait vers la régression partielle et parfois même totale, des déficits initialement constatés. En outre la rééducation fonctionnelle vient masquer une partie des séquelles. Le seul moyen d'évaluer efficacement la récupération neurologique, serait d'effectuer un testing musculaire soigneux, comparatif et répété. Mais il s'agit d'un travail extrêmement long et fastidieux, qui n'a pas été réalisé de façon systématique.

Pour évaluer le rôle joué par l'Héparinate de Ca, nous étudierons pour chaque malade quatre paramètres qui sont d'ailleurs ceux employés dans les études de référence. Ces quatre éléments sont :

- 1 - la Mortalité
- 2 - Les récidives des AVC
- 3 - Les complications thrombo-emboliques extra-cérébrales
- 4 - Les séquelles fonctionnelles appréciées en 4 stades :

. Stade 1 : correspond à l'absence de toute séquelle Le malade se considère dans un état comparable à celui d'avant son AVC.

. Stade 2 : correspond à des séquelles minimes, ne gênant pas le malade dans sa vie quotidienne, mais pouvant être une contrainte à la reprise de la même activité professionnelle ou sédentaire.

. Stade 3 : correspond à des séquelles importantes, conditionnant une infirmité permanente. Les gestes de la vie quotidienne et les sorties demeurent possibles, ne recourant pas à l'aide d'une tierce personne.

. Stade 4 : correspond à des séquelles majeures, imposant l'aide d'une tierce personne pour tous les gestes quotidiens.

Nous apprécierons les résultats du traitement par l'Héparinate de Ca en comparant le devenir des malades traités et témoins en fonction :

- Du type étiologique des AVC ischémiques (tableau N°2)
- Du type évolutif des AVC ischémiques (Tableau N°3)

Au sein du groupe traité, nous étudierons ensuite :

- l'influence éventuelle de la précocité de mise en route de l'Héparinate de Ca,
- l'influence éventuelle de la valeur de l'hypocoagulabilité obtenue,
- l'influence de l'Héparinate de Ca sur le déroulement de l'artériographie

A) EVALUATION DES RESULTATS EN FONCTION DU TYPE ETIOLOGIQUE DES AVC ISCHEMIQUES

Nous rappelons que nous avons réparti nos malades selon 4 groupes étiologiques (Tableau N°2)

Groupe 1 : AVC ischémiques à coeur sain et réseau vasculaire athéromateux

Groupe 2 : AVC ischémiques à réseau vasculaire supposé sain et cardiopathie embolique

Groupe 3 : AVC ischémiques à réseau vasculaire athéromateux et cardiopathie embolique

Groupe 4 : AVC ischémiques à coeur sain et réseau vasculaire sain.

1°) Les AVC ischémiques à coeur sain et réseau vasculaire athéromateux

a) Les décès

Tableau N° 11 a

	TEMOINS	TRAITES
Nombre de décès	9 (29%)	1 (3,5%)
Nombre total de malades	32	27

Nous allons étudier de façon comparative :

- L'âge des malades décédés
- le délai entre l'AVC et la date du décès
- La cause du décès

- L'âge des malades décédés

. Dans le groupe témoin, l'âge moyen des malades décédés est 70 ans, le plus âgé avait 76 ans, le plus jeune 64 ans.

. Dans le groupe traité, le malade décédé était âgé de 68 ans.

- Le délai entre l'AVC et la date du décès

. Dans le groupe Témoin, les décès étaient précoces, au cours des deux premiers mois d'évolution, chez 7 malades, il était éloigné dans deux cas (5mois et 2 ans).

. Dans le groupe traité, le décès est survenu précocément à la fin du premier mois d'évolution.

- Les causes du décès

. Dans le groupe témoin, parmi les 7 décès précoces, l'AVC est directement en cause dans 4 cas, indirectement en cause dans 2 cas (embolie pulmonaire) et hors de cause une fois (infarctus myocardique). En ce qui concerne les deux décès éloignés : chez le malade décédé au 5è mois on incrimine des troubles du décubitus après survenue d'une phlébite et d'une récidive précoce de l'AVC. Chez le malade décédé après deux ans d'évolution, il parait difficile de rattacher ce décès à l'AVC initial, car le malade avait récupéré et la mort est survenue dans les suites d'une broncho-pneumopathie chez un homme de 76 ans.

. Dans le groupe traité, nous rapportons l'observation de ce malade :

> Obs N°7 : Il s'agit d'un homme de 68 ans, sans antécédents particuliers, hospitalisé pour une hémiparésie droite avec aphasie, d'installation progressive. Lorsque le malade entre dans le service, le déficit est constitué. Une artériographie montre l'existence d'une sténose ulcérée de la carotide interne gauche. Les suites de l'artériographie sont marquées par une aggravation du déficit initial avec hémiplégie droite globale et proportionnelle. Le malade est immédiatement mis à l'Héparinate de Ca, le TH se situant à 5' pour un témoin à 3'. Au 15è jour du traitement, alors que le malade récupère de

façon satisfaisante, survient une hématémèse de moyenne abondance. Le traitement anticoagulant est stoppé, mais s'installe un syndrome douloureux abdominal, l'hématémèse se reproduit et le malade décède 6 jours plus tard dans un tableau de collapsus. A l'autopsie on confirme la sténose ulcérée de la carotide gauche, mais surtout on fait la preuve d'un volumineux ulcère gastrique récent. Chez ce malade sans antécédents ulcéreux, il est certain que l'Héparinate de Ca a joué un rôle dans la survenue de l'hémorragie, mais ce malade ayant également reçu un traitement par ACTH de synthèse (Synacthène) à visée anti-oedémateuse, il est certain que la conjonction de ces deux traitements a été néfaste.

Il s'agit ici indiscutablement d'un accident très grave, ayant conduit à la léthalité et où l'Héparinate de Ca est directement en cause. Cet accident fort fâcheux vient ternir un résultat qui montre de façon significative le bénéfice apporté par l'Héparine en ce qui concerne la mortalité de ce groupe ($p < 0,05$) .

b) Les récidives des AVC

Tableau N°11 b

	TEMOINS	TRAITES		
		Avant	pendant	après
Nombre de récidives	17	0	1	3
Nombre de malades ayant présenté des récidives	10	0	1	3

. Pour le groupe témoin il y a eu 17 récidives concernant 10 malades, certains en ayant eu plusieurs; les récidives sont échelonnées entre la 3è semaine et la 3è année. 7 fois sur 17 il s'agissait d'AVC transitoires qui n'ont donc pas aggravé le pronostic fonctionnel. Dans les 10 autres cas, les récidives ont aggravé les séquelles, précipitant même parfois l'issue fatale.

. Pour le groupe traité, le nombre de récidives moins élevé tient sans doute au fait que l'on a moins de recul pour ce groupe de malades. 4 malades ont fait 4 récidives aux 1è, 4è, 8è et 8è mois. 3 fois sur quatre il s'agissait d'un AVC transitoire. Le malade qui a fait

sa récidive au premier mois était toujours sous Héparinate de Ca , mais son TH était isocoagulable, les doses d'Héparinate de Ca ont alors été augmentées. Un autre malade qui a fait sa récidive 2 mois après l'arrêt de l'Héparinate de Ca a vu son traitement être réinstauré. Un autre malade a fait sa récidive alors qu'il avait été passé aux AVK et que le T.P. était à 70%.

Afin de pouvoir mieux apprécier ces résultats, nous les comparons à présent, en ne considérant, dans le groupe témoin, que les récidives survenues la première année.

Tableau N° 11 c

	TEMOINS	TRAITES		
		Avant	pendant	après
Nombre de récidives survenues au cours des 12 premiers mois d'évolution	10	0	1	3
Nombre de malades ayant présenté des récidives	7	0	1	3

Cela nous indique que la plupart des malades (7/10) ont fait une récidive dans l'année qui suit leur AVC initial. Il apparait qu'un plus grand nombre de malades témoins ont fait une récidive, mais que ce résultat n'apparait cependant pas significatif ($p > 0,05$)

c) Les complications thrombo-emboliques extra-cérébrales

Tableau 11 d

	TEMOINS	TRAITES		
		avant	pendant	après
Complications thrombo-emboliques extra-cérébrales	5 (16%)	2 (7,5%)	1 (3,5%)	

Toutes ces complications sont survenues au cours des deux premiers mois d'évolution.

Nous avons observé 5 accidents thrombo-emboliques chez les témoins et 3 chez les malades traités. Mais nous précisons bien que dans le groupe traité, 2 fois sur 3 c'est l'accident thrombo-embolique qui a fait prendre la décision de mettre le malade sous Héparinate de Ca.

Nous avons donc enregistré 7 accidents thrombo-emboliques en l'absence d'Héparinate de Ca qui se décomposaient en :

- 3 phlébites
- 2 embolies pulmonaires
- 1 embolie artérielle extra-cérébrale
- 1 infarctus myocardique.

Nous avons enregistré une embolie pulmonaire chez un malade soumis au traitement héparinique, alors que les T.H. étaient compris entre 5' et 8' pour un témoin à 2'30, ce qui témoignait d'une hypocoagulabilité vraie. L'évolution a heureusement été favorable tant sur le plan neurologique que pulmonaire. L'héparinate de Ca a été renforcée, poursuivie deux mois supplémentaires, puis le malade a été laissé aux AVK par son médecin traitant.

d) Les séquelles fonctionnelles

Tableau N° 11 e

	TEMOINS	TRAITES
Stade 1	7 (31%)	8 (33,5%)
Stade 2	10 (43%)	13 (48%)
Stade 3	5 (21%)	5 (18,5%)
Stade 4	1 (5%)	0

Il n'apparait pas ici de différence significative entre les malades traités et les témoins, sur le plan des séquelles fonctionnelles.

Tableau récapitulatif des résultats d'utilisation de l'Héparinate de Ca au cours des AVC ischémiques à coeur sain et réseau vasculaire athéromateux.

Tableau N° 11

		TEMOINS	TRAITES		
			Avant	pendant	après
1	Nombre de décès	9		1	
2	Nombre de récidives	17	0	1	3
3	Nombre de complications thrombo-emboliques	5	2	1	
4	Séquelles fonctionnelles				
	stade 1	7	8		
	Stade 2	10	13		
	Stade 3	5	5		
	Stade 4	1	0		
	Nombre total de malades étudiés (1+4)	32	27		

2°) Les AVC ischémiques emboliques à réseau vasculaire supposé sain et cardiopathie emboligène

a) Les décès

Tableau N° 12 a

	TEMOINS	TRAITES
Nombre de décès	7 (70%)	5 (35,7%)
Nombre total de malades	10	14

Comme précédemment nous étudierons :

. L'âge des malades décédés

. Le délai entre l'AVC et la date du décès

. La cause du décès

- L'âge des malades décédés

. Dans le groupe témoin, l'âge moyen des malades décédés est 77 ans ce qui est nettement plus élevé que la moyenne d'âge du groupe témoin (67 ans) et qui rend peut-être compte du nombre élevé de décès dans cette série (7/10).

. Dans le groupe traité, l'âge moyen des malades décédés est 70 ans, ce qui est également plus élevé que la moyenne d'âge du groupe traité (64 ans).

- Le délai entre l'AVC et la date du décès

. Dans le groupe témoin, les décès sont précoces au cours des deux premiers mois d'évolution chez 5 malades. Il est éloigné chez 2 malades (3 mois et un an).

. Dans le groupe traité, les décès surviennent précocément chez 3 malades et sont éloignés chez 2 malades (4 mois et 4 mois).

- Les causes du décès

. Dans le groupe témoin, les 5 décès précoces ont tous comme cause précipitante une embolie pulmonaire. L'AVC est donc indirectement en cause. En ce qui concerne les 2 décès survenus à distance de l'AVC initial, ils sont dus à une bronchopneumopathie et une baisse rapide de l'état général après placement en Hospice (Syndrome de Glissement)

. Dans le groupe traité, les 3 décès précoces sont secondaires à une infection pulmonaire aigüe ,
une septicémie à gram négatif
des embolies à répétition (nous détaillerons cette observation ultérieurement).

Les causes des deux décès éloignés ne sont pas connues avec précisions . Mais dans un cas il s'agit d'une femme de 86 ans, décédée au 4è mois dans un Hospice et dans l'autre cas d'un malade grabataire présentant une hémiplégie droite avec aphasie massive et qui était atteint de complications du décubitus.

b) Les récidives des AVC

Tableau N°12 b

	TEMOINS	TRAITES		
		Avant	pendant	après
Nombre de récidives	0	1		1

Les récidives ne s'observent que dans le groupe traité :

-Une fois la récidive survient au 6è jour de l'AVC initial, chez un homme de 64 ans, et ceci détermine la mise en route de l'Héparinate de Ca.

- L'autre fois la récidive survient 1 mois après l'AVC initial, alors que le traitement par Héparinate de Ca est interrompu depuis 10 jours, à l'occasion d'une mutation dans un autre service (phénomène de Rebond?). L'héparinate de Ca est alors reprise et les signes neurologiques regressent.

c) Les complications thrombo-emboliques extra-cérébrales

Tableau N° 12 c

	TEMOINS	TRAITES			
		avant	pendant	après	
Nombre de complications thrombo-emboliques extra-cérébrales	6(60%)	1	1		$p<0,02$

Toutes ces complications sont survenues au cours des deux premiers mois d'évolution.

. Dans le groupe témoin, ces 6 accidents sont une phlébite et cinq embolies pulmonaires. Les cinq embolies pulmonaires ont toutes précipité l'issue fatale.

. Dans le groupe traité, les deux accidents thrombo-emboliques sont survenus chez une même malade dont nous rapportons l'observation :

> Obs. N°8 : Il s'agit d'une femme en arythmie complète dans les antécédents de laquelle on retrouve une ischémie aigüe de membre par embole dans l'artère fémorale. Cette malade présente de façon brutale, une hémiplégie gauche brachio-faciale. Elle est mise sous Héparinate de Ca le 3è jour, mais les anticoagulants sont arrêtés le soir même en raison de l'apparition de troubles de conscience et d'une certaine raideur méningée qui font craindre une transformation hémorragique. Au 8è jour, la malade présente une ischémie aigüe du membre supérieur droit ; l'intervention chirurgicale fait la preuve d'un embole dans l'artère humérale. La malade est finalement mise à l'Héparine, puis à l'Héparinate de Ca avec un TH à 4'30 pour un témoin à 2'30. Malgré cela, au 18è jour, la malade présente une ischémie aigüe du membre inférieur gauche, que le chirurgien rapporte à un nouvel embole logé dans l'artère fémorale. La malade décède le soir même dans un tableau de collapsus, sans que l'état neurologique ait été aggravé entre temps.

Cette observation traduit bien :

- la difficulté que l'on a parfois à mettre un malade au traitement anticoagulant,
- et ensuite la possibilité de survenue d'accidents thrombo-emboliques malgré un traitement anticoagulant. On aurait dû, dans ce cas, être beaucoup plus exigeant sur la qualité de l'hypocoagulabilité.

d) les séquelles fonctionnelles

Tableau N°12 d

	TEMOINS	TRAITES
STADE 1	1	5
STADE 2		2
STADE 3	2	2
STADE 4		

Les résultats portent ici sur un trop petit nombre de malades pour pouvoir être significatifs.

On retiendra surtout de cette étude portant sur les accidents emboligènes d'origine cardiaque, la notion d'une mortalité importante au cours de la première année d'évolution (12/24). Cette remarque avait déjà été faite par CARTER (16) qui estimait la mortalité comme supérieure à 50% au terme de la première année. Cette fréquence allant en augmentant en fonction de l'âge (21). Or nos malades sont effectivement âgés.

TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS D'UTILISATION DE L'HEPARINATE DE Ca. AU COURS DES AVC EMBOLIQUES D'ORIGINE CARDIAQUE.

Tableau N° 12

		TEMOINS	TRAITES		
			avant	pendant	après
1	Nombre de décès	7	0	3	2
2	Nombre de récidives	0	1	0	1
3	Nombre de complications thrombo-emboliques	6	1	1	0
4	Séquelles fonctionnelles				
	Stade 1	1	5		
	Stade 2	0	2		
	Stade 3	2	2		
	Stade 4	0			
	Nombre total de malades étudiés (1+4)	10	14		

3°) Les AVC ischémiques à réseau vasculaire athéromateux et cardiopathie emboligène

a) les décès

Tableau N°13 a

	TEMOINS	TRAITES
Nombre de décès	4 (40%)	2 (28%)
Nombre total de malades	10	7

- L'âge des malades décédés

. Dans le groupe témoin, l'âge moyen des malades décédés est de 75 ans, ce qui est nettement plus élevé que la moyenne d'âge de ce groupe témoin (67 ans).

. Dans le groupe traité, l'âge moyen des malades décédés est de 82 ans, ce qui est beaucoup plus élevé que la moyenne d'âge de ce groupe (64 ans).

- le délai entre l'AVC et la date du décès

. Dans le groupe témoin, on note trois décès précoces au cours des 2 premiers mois d'évolution et un décès éloigné au 4è mois.

. Dans le groupe traité les deux décès sont précoces.

- Les causes du décès

. Dans le groupe témoin les trois décès précoces ont tous comme cause précipitante une infection broncho-pulmonaire (2 bronchopathies et un syndrome de Mendelsohn) dont l'AVC est indirectement la cause. Le malade décédé au 4è mois était resté grabataire et est mort de complications secondaires au décubitus.

. Dans le groupe traité, il s'agit dans les deux cas de complications liées aux troubles de décubitus. L'autopsie a été pratiquée dans un cas : une femme de 82 ans qui avait présenté plusieurs accidents hémiplégiques régressifs du même côté. L'examen de l'encéphale a montré trois ramollissements blancs d'âge différent, mais aucune trace d'hémorragie. Ainsi un traitement par Héparinate de Ca, employé pendant un mois chez une femme âgée, n'a pas entrainé d'aggravation lésionnelle sur le plan neurologique. Il n'y a pas eu à déplorer d'accident

thrombo-embolique pendant le mois de décubitus. Mais il faut également noter que nous n'avons pas observé d'amélioration sur le plan fonctionnel.

b) Les récidives des AVC

Tableau N° 13 b

	TEMOINS	TRAITES		
		avant	pendant	après
Nombre de récidives	0	0	0	3

Les récidives ne s'observent que dans le groupe traité, à raison de 3 récidives pour 2 malades, dont nous reproduisons les observations:

Obs. N°9 : Il s'agit d'un homme de 74 ans, porteur d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire. Depuis plusieurs mois, ce malade présente des épisodes déficitaires transitoires du côté droit et est donc hospitalisé pour bilan. Au cours de l'examen clinique, la palpation carotidienne entraine un nouvel épisode transitoire. Le malade est alors traité par Héparinate de Ca. Le traitement est interrompu à la 3è semaine alors que le malade est sorti du service. Surviennent alors de nouveaux épisodes transitoires qui conduisent à faire reprendre les anticoagulants qui sont actuellement toujours poursuivis, le malade ne présentant pas d'AVC transitoires sous Héparinate de Ca.

Obs. N°10 : Il s'agit d'un homme de 63 ans présentant des AVC transitoires à répétition. Il est hospitalisé en raison d'un déficit droit qui regresse mal et mis à l'Héparinate de Ca. Une première tentative d'arrêt du traitement se solde par un échec, le malade redevenant hémiplégique. Le traitement est repris, mais à domicile, le malade est passé aux AVK. Il refait alors un nouvel épisode qui ne regressera plus. Le taux de prothrombine était à 60%, ne garantissant donc pas une bonne hypocoagulabilité.

Ces deux observations montrent à nouveau la difficulté parfois rencontrée pour arrêter le traitement anticoagulant. Ces incidents sont à rapprocher des phénomènes de rebond décrits par MARSHALL (47).

c) Les complications thrombo-emboliques extra-cérébrales

Tableau N°13 c

	TEMOINS	TRAITES avant	TRAITES pendant	TRAITES après
Nombre de complications thrombo-emboliques extra-cérébrales	0	3	0	0

Les complications thrombo-emboliques ne s'observent que chez des malades du groupe traité, mais dans les 3 cas (2 phlébites et 1 embolie pulmonaire), ces accidents ont conduit à mettre en route le traitement par Héparinate de Ca, dont l'indication n'avait pas encore été prise.

d) Les séquelles fonctionnelles

Tableau N° 13 d

	TEMOINS	TRAITES
STADE 1	3	1
STADE 2	2	1
STADE 3	1	3
STADE 4		

Le bénéfice apparait plutôt en faveur du traitement héparinique, mais là encore les chiffres portent sur un nombre trop restreint de malades.

TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS D'UTILISATION DE L'HEPARINATE DE Ca AU COURS DES AVC ISCHEMIQUES A RESEAU ATHEROMATEUX ET CARDIOPATHIE EMBOLIGENE

Tableau N°13

		TEMOINS	TRAITES		
			Avant	pendant	après
1	Nombre de décès	4	0	2	0
2	Nombre de récidives	0	0	0	3
3	Nombre de complications thrombo-emboliques	0	3	0	0
4	Séquelles fonctionnelles				
	Stade 1	3	1		
	Stade 2	2	1		
	Stade 3	1	3		
	Stade 4	0	0		
	Nombre total de malades étudiés (1+4)	10	7		

4°) Les AVC ischémiques à coeur sain et réseau vasculaire sain

Nous avons vu précédemment que ce groupe était particulier en raison du jeune âge des malades et de la nature vraisemblablement emboligène des accidents observés.

- L'évolution des malades de ce groupe a été particulièrement satisfaisante puisque nous n'avons :
  - . Aucun décès
  - . Aucune récidive
  - . Aucune complication thrombo-embolique.

- La seule différence entre les malades traités et les témoins, apparait au niveau des séquelles fonctionnelles :

Tableau N°14

	TEMOINS	TRAITES
STADE 1	0	1
STADE 2	2	3
STADE 3	1	0
STADE 4	1	0

En effet tous les malades traités ont des séquelles fonctionnelles minimes (stade 1 et 2), alors qu'on trouve 2 malades témoins aux stades 3 et 4.

- La bonne évolution globale de ces malades est sans doute à rapprocher du jeune âge et de l'absence de tares cardiaques ou vasculaires.

Au terme de cette étude, nous récapitulons nos résultats (tableaux 11, 12, 13, 14) afin d'avoir une idée d'ensemble des différences évolutives entre nos malades témoins et traités.

Tableau N°15

	TEMOINS	TRAITES		
		Avant	pendant	après
Nombre de décès	20		6	2
Nombre de récidives	17	1	1	7
Nombre de complications thrombo-emboliques	11	6	2	0
Séquelles fonctionnelles				
Stade 1	11		15	
Stade 2	14		19	
Stade 3	9		10	
Stade 4	2		0	
Nombre total de malades étudiés	56		52	

Même tableau, mais en ôtant les observations des malades décédés après 2 mois d'observation.

Ce qui fait enlever :

. 5 observations chez les témoins

. 2 observations chez les traités.

Tableau N° 15 Bis

	TEMOINS	TRAITES		
		Avant	pendant	après
Nombre de décès	15		6	
Nombre de récidives	16		1	6
Nombre de complications thrombo-emboliques	10	6	2	
Séquelles fonctionnelles				
Stade 1	11	15		
Stade 2	14	19		
Stade 3	9	10		
Stade 4	2	0		
Nombre total de malades étudiés	51	50		

B - EVALUATION DES RESULTATS EN FONCTION DU TYPE EVOLUTIF DES AVC ISCHEMIQUES

Nous rappelons que nous avons classé nos malades selon 3 types évolutifs (tableau N°3)

- AVC transitoires
- AVC progressifs
- AVC constitués.

1°) Les AVC transitoires

Tableau N°16

	TEMOINS	TRAITES		
		Avant	pendant	après
Nombre de décès	0	0	0	0
Nombre de récidives	0	0	0	1
Nombre de complications thrombo-emboliques	0	0	0	0
Séquelles fonctionnelles Stade 1	3	2		
Stade 2	0	1		
Stade 3	0	0		
Nombre de malades étudiés	3	3		

Cette série porte malheureusement sur un trop petit nombre de malades pour pouvoir tirer des conclusions valables.

Nos AVC transitoires ont dans l'ensemble bien évolués. Cela est à rapprocher de ce qu'écrit J. GERAUD (32) qui estime qu'au bout de 3 ans , 50% des malades ayant présenté un AVC transitoires ont guéri sans séquelles de leur affection neurologique et que 30% ont fait un AVC constitué. Nous rappellerons à ce propos que 21% de nos malades ayant été hospitalisés pour AVC constitué ont des antécédents d'AVC transitoire.

La seule récidive observée dans ce groupe est un malade traité par Héparinate de Ca dont nous avons déjà rapporté l'observation (obs.N°9) : la récidive survenue à l'arrêt de l'Héparinate de Ca a fait reprendre le traitement.

2°) Les AVC progressifs

Tableau N°17

	TEMOINS	TRAITES		
		Avant	pendant	après
Nombre de décès	2		1	
Nombre de récidives	0			1
Nombre de complications thrombo-emboliques	0			
Séquelles fonctionnelles Stade 1	2	3		
Stade 2		4		
Stade 3		1		
Stade 4				
Nombre de malades étudiés	4	9		

Ici encore, nos nombres de malades sont trop restreints pour pouvoir juger de façon parfaite.

Il apparait cependant :

. Dans le groupe témoin, sur 4 malades, 2 sont décédés à cause de leur AVC qui a continué de s'aggraver.

. Dans le groupe traité, sur 9 malades, on déplore un décès (obs.N°7 déja rapportée) qui est en rapport avec une complication hémorragique du traitement anticoagulant (hémorragie digestive). On note également une récidive qui survient au 8è mois, alors que le malade a été passé aux AVK et que le T.P. est à 70%. 8 malades sur 9 ont donc survécus dont 7 avec des séquelles nulles ou minimes (stade 1 et 2).

3°) Les AVC constitués

Tableau N°18

	TEMOINS	TRAITES		
		Avant	pendant	après
Nombre de décès	18		5	2
Nombre de récidives	17	1	1	5
Nombre de complications thrombo-emboliques	11	6	2	
Séquelles fonctionnelles				
Stade 1	6	10		
Stade 2	14	14		
Stade 3	9	9		
Stade 4	2			
Nombre total de malades étudiés	49	40		

. Dans le groupe témoin on compte-18 décès dont 13 en période précoce (2 premiers mois d'évolution)

- 17 récidives dont 10 récidives au cours de la première année d'évolution,

- 11 complications thrombo-emboliques.

. Dans le groupe traité, on compte - 7 décès dont 5 en période précoce,

- 6 récidives

- 2 complications thrombo-emboliques alors que le malade est soumis à l'Héparinate de Ca.

Ces différences sont significatives ($P < 0,05$)

Par contre il n'apparait pas de différence en ce qui concerne les séquelles fonctionnelles.

C) INFLUENCE EVENTUELLE DE LA PRECOCITE DE MISE EN ROUTE DE L'HEPARINATE DE Ca SUR L'EVOLUTION DES AVC ISCHEMIQUES

- Compte tenu des buts qui sont fixés au traitement anticoagulant, on peut penser que plus tôt le traitement est mis en oeuvre, meilleure sera l'évolutivité.

- Nous avons relevé (Tableau N°8) que 17 malades ont reçu de l'Héparinate de Ca dans les 24 premières heures de leur AVC et 3 malades entre la 24è et la 48è heure.

Nous allons donc comparer ces 20 malades dont le traitement par l'Héparine a débuté avant la 48è heure, aux 32 malades dont le traitement a débuté après la 48è heure.

Tableau N° 19

	Délai de mise en route < 48 h	Délai de mise en route > 48 h
Nombre de décès	4	4
Nombre de récidives	2	6
Nombre de complications thrombo-emboliques	1	7
Séquelles fonctionnelles		
Stade 1	6	9
Stade 2	7	12
Stade 3	3	7
Stade 4	0	0

Au vu de ces résultats, la seule différence qui apparait significative, l'est à propos des complications thrombo-emboliques. Mais pour les 7 malades mis à l'Héparinate de Ca, au dela des 48 premières heures et qui ont eu un accident thrombo-embolique, chez six malades l'accident thrombo-embolique a précédé la mise en route du traitement anticoagulant et en a même été la cause.

Nous allons cependant étudier d'un peu plus près 2 sous groupes :

. Les malades ayant eu un AVC progressif

. Les malades ayant eu un AVC embolique d'origine cardiaque.

- Les malades ayant eu un AVC progressif sont considérés pour la plupart des Auteurs comme une urgence thérapeutique en ce qui concerne les anticoagulants (3) (29) (25) (76). Parmi les 9 malades présentant un AVC progressif, quatre ont vu leur traitement anticoagulant débuter dans les 48 premières heures de leur hospitalisation.

Tableau N°20

	Délai de mise en route < 48 h	Délai de mise en route > 48 h
Nombre de malades	4	5
Nombre de décès	0	1
Nombre de récidives	0	1
Nombre de complications thrombo-emboliques	0	0
Séquelles fonctionnelle		
Stade 1	2	1
Stade 2	2	2
Stade 3		1
Stade 4		

Le décès survenu est en rapport avec une complication de l'Héparinate de Ca (obs.N°7 déja rapportée). Quant à la récidive, elle est survenue plusieurs mois après l'arrêt du traitement par Héparinate de Ca, alors que le malade est sous AVK avec un TP à 70%.

Par ailleurs ce tableau ne fait pas état de différence significative en fonction de la précocité de mise en route du traitement.

- Les malades ayant un AVC emboligène d'origine cardiaque sont considérés par de nombreux Auteurs comme une des indications de base du traitement anticoagulant, mais la date de mise en route du traitement est discutée. CARTER (16) préconise d'attendre 3 semaines, MARSHALL (51) et GAUTHIER (29) sont d'avis de débuter les anticoagulants le plus tôt possible.

Tableau N° 21

	délai de mise en route < 48 h	Délai de mise en route > 48 h
Nombre de malades	8	6
Nombre de décès	3	2
Nombre de récidives	1	0
Nombre de complications thrombo-emboliques	0	1
Séquelles fonctionnelles		
Stade 1	2	3
Stade 2	2	0
Stade 3	1	1
Stade 4		

Nous voyons sur ce dernier tableau que sur les 14 malades présentant un AVC embolique d'origine cardiaque, 8 ont vu leur traitement anticoagulant débuter dans les 48 premières heures. Mais il n'y a pas là non plus de différence qui soit significative en fonction de la date de début du traitement.

En conclusion : le seul intérêt à entreprendre le plus précocément possible un traitement anticoagulant serait, d'après nos tableaux de prévenir les complications thrombo-emboliques extra-cérébrales.

D) - INFLUENCE EVENTUELLE DE LA VALEUR DE L'HYPOCOAGULABILITE

Nous avons étudié (tableau N°10) la valeur de l'hypocoagulabilité obtenue chez les malades traités. Nous allons analyser l'évolution en fonction des 2 paramètres:

- Hypocoagulabilité modérée (HM) représentant des malades ayant un TH entre 1 fois $\frac{1}{2}$ et 2 fois le témoin.
- Hypocoagulabilité vrais (HV) représentant des malades ayant un TH supérieur à 2 fois le témoin.

Tableau N°22

	H.M.			H.V.		
	Avant	pendant	après	avant	pendant	après
Nombre de décès		5	1		1	1
Nombre de récidives			6	1	1	1
Nombre de complications thrombo-emboliques	5	1		1	1	
Séquelles fonctionnelles Stade 1		9			5	
Stade 2		10			9	
Stade 3		5			5	
Stade 4						
Nombre total de malades		30			21	

. En ce qui concerne les décès : nous avons 5 décès dans le groupe H.M. contre un décès dans le groupe H.V., ces décès survenant pendant la période de traitement. Nous signalons ici que notre accident hémorragique entrainant la léthalité se trouve dans le groupe H.M.

. En ce qui concerne les récidives : Nous avons 5 récidives après traitement dans le groupe H.M. contre 1 après traitement et 1 pendant traitement dans le groupe H.V.

. En ce qui concerne les complications thrombo-emboliques : Nous observons 1 complication de ce type sous traitement Héparinique dans le groupe H.M. (il s'agit d'une embolie artérielle dans l'artère fémorale) et une embolie pulmonaire sous traitement dans le groupe H.V.

E) - INFLUENCE EVENTUELLE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT SUR LE DEROULEMENT DE L'ANGIOGRAPHIE CEREBRALE

Parmi nos 108 malades, 47 ont été artériographiés.
36 artériographies ont été faites en l'absence de traitement anticoagulant et 11 alors que le malade était soumis à l'Héparinate de Ca.

Tableau N°23

	Traitement A.C. précédant l'artériographie	pas de traitement A.C. précédant l'artériographie
Nombre d'artériographies	11	36
Nombre d'incidents/ accidents	0	6 (16,6%)

- Les seuls incidents-Accidents observés sont survenus chez des malades ne recevant pas de traitement anticoagulant :
. 5 fois il s'agissait d'une aggravation nette du déficit initialement constaté. Parmi ces cinq cas, 4 fois sur 5 l'artériographie avait fait la preuve d'une plaque ulcérée de la carotide interne, et une fois il existait un embole sylvien d'origine indéterminée.
. Le dernier accident fut le fait d'une "gaine" au niveau de la carotide droite. Une seconde artériographie de contrôle faite trois mois plus tard montrait une thrombose complète de la carotide droite.

- En ce qui concerne les malades ayant eu une artériographie alors qu'ils étaient soumis au traitement anticoagulant, nous n'avons à déplorer aucun incident, notamment hémorragique (absence d'hématome au point de ponction). La seule précaution prise était de ne pas faire l'injection d'Héparinate de Ca précédant l'examen ; le traitement étant ensuite repris dès le retour du malade dans le service.

Nous rappellerons à ce propos, que l'habitude est la même pour les artériographies des membres inférieurs (Arrêt de l'Héparine juste avant l'examen et reprise après celui-ci) et que pour les coronarographies il est de règle de soumettre tous les malades à un traitement héparinique avant et après l'examen. (74).

C H A P I T R E V

-:-

D I S C U S S I O N

V - DISCUSSION

Dans ce chapitre, nous allons reprendre l'ensemble de nos résultats obtenus sous traitement Héparinique et les comparer à ceux de la littérature, qui, pour la grande majorité, représentaient des traitements par AVK, ce qui nous aménera à tirer un certain nombre de conclusions.

Nous étudierons successivement :

A) - L'intérêt des anticoagulants au cours des AVC emboliques d'origine cardiaque,

B) - L'intérêt des anticoagulants au cours des AVC transitoires,

C) - L'intérêt des anticoagulants au cours des AVC progressifs

D) - L'intérêt des anticoagulants au cours des AVC constitués

E) - Les complications du traitement anticoagulant

F) - L'influence des anticoagulants sur les éléments de pronostic retenus, à savoir :

- . les décès
- . les récidives
- . les complications thrombo-emboliques
- . les séquelles fonctionnelles.

A) ANTICOAGULANTS ET AVC ISCHEMIQUES EMBOLIGENES D'ORIGINE CARDIAQUE

Les résultats sont publiés sur le Tableau N°12. Nous avons observé :

- Une diminution discrète de la mortalité en phase précoce (5 décès dans le groupe témoin contre 3 dans le groupe traité, au cours des 2 premiers mois d'évolution). Cette différence n'est pas significative d'un point de vue statistique.

- Une diminution significative ($\rho < 0,05$) des complications thrombo-emboliques (6 dans le groupe témoin, contre 1 dans le groupe traité).

- Une récidive survenue dans le seul groupe traité, 10 jours après arrêt du traitement anticoagulant et qui l'a fait reprendre.

- Enfin il est intéressant de noter que sur les 9 malades survivants, 7 ont été mis aux AVK, à domicile, par leur médecins traitants.

Dans la Littérature, tous les Auteurs que nous avons consulté sont d'accord pour dire qu'il y a intérêt à mettre aux anticoagulants les malades ayant présenté un AVC emboligène d'origine cardiaque. (1)-(4)-(6)-(11)-(14)-(16)-(20)-(21)-(29)-(40)-(43)-(53)-(67)-(72)-(75).

- Tous trouvent que le traitement anticoagulant prévient les récidives.
- Certains estiment que le traitement anticoagulant diminue la mortalité, laquelle est surtout élevée la première année qui suit l'embolie (1)-(16)-(20)-(21)-(43)-(75). Cette baisse de mortalité tiendrait surtout à la prévention des complications thrombo-emboliques (14)-(16)-(21)-(43).

- Certains pensent que le bénéfice du traitement anticoagulant sera d'autant plus grand si l'AVC est incomplet (14)-(16)-(20)-(21)-(43).

- La date de début du traitement apparait difficile à fixer :
. Certains sont partisans de commencer le traitement le plus tôt possible, aussitôt le diagnostic affirmé (11)-(29)-(51)-(75).
. D'autres estiment au contraire qu'il faut attendre quelques jours afin de s'assurer qu'il ne se produit pas une transformation hémorragique de l'AVC ischémique (40)(67). Nous rappellerons à ce propos les travaux anatomiques de GAZENGEL J. (31) montrant que près de la moitié des infarctus cérébraux,d'origine emboligène cardiaque,sont hémorragiques.

. Pour notre part, nous signalons que nous avons étudié séparément les AVC emboligènes mis précocément et tardivement à l'Héparinate de Ca (Tableau N°21) et nous n'avons pas observé de différence significative.

- Enfin la durée du traitement ne fait pas l'unanimité de tous les Auteurs :

. Certains sont partisans du maintien du traitement anti-coagulant tant que persiste la source cardiaque emboligène (11)-(21)-(43)-(53)-(72)-(75).

. D'autres ont remarqué que la plupart des récidives surviennent la première année suivant l'AVC initial et sont en faveur d'un traitement limité à 6 mois, 1 an (1)- (16).

En conclusion :

Pour les AVC emboligènes d'origine cardiaque, il apparait utile d'employer l'Héparinate de Ca qui prévient de façon significative :

. La mortalité immédiate, surtout par prévention des complications thrombo-emboliques,

. Les récidives.

Le traitement peut attendre quelques jours avant d'être instauré, ce qui permet de s'assurer qu'il n'apparait pas de transformation hémorragique de l'infarctus initial. Ce traitement est maintenu de façon optimale pendant 6 à 12 mois. Une récidive survenant à l'arrêt du traitement impose sa reprise immédiate.

B) ANTICOAGULANTS ET AVC ISCHEMIQUES TRANSITOIRES

Nous n'avons malheureusement pu étudier qu'une trop petite série d'AVC transitoires, car ils ne représentent qu'une faible partie des AVC hospitalisés (Tableau N°16), leur importance est cependant capitale. Si on estime que 50% des malades qui présentent des AVC transitoires seront guéris de cette affection dans les trois ans qui viennent (32), il a été constaté en contre partie que 30% des malades vont constituer un AVC définitif - MARSHALL (48) a montré que la moitié des gens qui doivent faire un AVC constitué, le font dans le mois qui suit la survenue de l'AVC transitoire et que les 3/4 des malades qui constituent un AVC définitif le font après deux AVC transitoires. Ainsi la survenue d'un AVC transitoire doit être considéré comme une urgence; CAMBIER a déclaré que l'AVC transitoire est à l'AVC constitué ce que l'angor est à l'infarctus myocardique.

La difficulté dans cette maladie tient dans la reconnaissance des sujets qui doivent présenter un AVC constitué. La cause la plus fréquente étant une plaque athéromateuse sur un gros vaisseau extra-crânien, il parait logique de proposer comme examen diagnostique une artériographie cérébrale . Cet examen peut se faire sous couvert d'un traitement par Héparinate de Ca. qui a le mérite de prévenir les indicents et accidents per et post-artériographiques (Tableau N°23).

Dans la littérature

La plupart des Auteurs consultés estiment qu'il est utile de traiter par anticoagulants les malades présentant un AVC transitoire (3)-(4)-(6)-(9)-(10)-(20)-(25)-(26)-(27)-(28)-(29)-(32)-(34)-(43)-(49) (52)-(53)-(54)-(59)-(64)-(69)-(70)-(75)-(76)-(77). Seuls PEARCE (60) et ROSE (65) ne trouvent pas d'intérêt à l'emploi d'anticoagulants dans ce type d'accident.

- Le bénéfice porte surtout sur la prévention des récidives et sur la diminution de risques de voir survenir un AVC constitué. La plupart des Auteurs sont d'accord pour dire qu'il n'y a pas d'effet sur la mortalité. Certains constatent cependant une baisse de mortalité (28)-(70).

- Le traitement doit débuter le plus précocément possible, au mieux après une artériographie (76).

- La durée du traitement est mal définie par la plupart des Auteurs :

. Certains montrent que le bénéfice apporté par les anticoagulants cesse avec l'arrêt de ceux-ci(9)-(49)-(69).

. FISCHER (25)-(26) estime que si le traitement est poursuivi plusieurs années, l'intérêt de leur emploi est alors couvert par les complications hémorragiques.

. WHISNANT (77) affirme que l'intérêt des anticoagulants au cours des AVC transitoires est surtout net au cours des deux premiers mois d'évolution, ce qui correspondrait au temps de "cicatrisation" d'une plaque athéromateuse ulcérée.

- Quelques Auteurs (28)-(70) ont mis en parallèle le traitement chirurgical par endartériectomie et le traitement anticoagulant. Dans les deux cas on observe une diminution importante des récidives ; mais si le traitement chirurgical met à l'abri des risques hémorragiques du traitement anticoagulant, il est grevé d'une mortalité immédiate, chiffrée entre 9% (70) et 6% (57). Ce type d'AVC représente selon MOLINE (57) la meilleure indication opératoire de la chirurgie vasculaire des AVC ischémiques.

- Enfin certains Auteurs font état d'une meilleure protection par l'Héparine que par les AVK (29)-(52).

En conclusion

L'AVC transitoire est une bonne indication du traitement anticoagulant qui entre en concurence avec le traitement chirurgical. La durée des anticoagulants peut se limiter à quelques mois, ce qui permet l'utilisation continue de l'Héparinate de Ca. Il parait indispensable, lorsque le contexte clinique l'autorise, de pratiquer une artériographie qui se fera à moindre risque sous traitement héparinique, ce qui permettra de reconnaitre les lésions curables chirurgicalement.

C) ANTICOAGULANTS ET AVC ISCHEMIQUES PROGRESSIFS

Nous ne disposons, là encore, que d'une trop petite série comparative (Tableau N°7). On note cependant deux décès pour 4 malades dans le groupe témoin et un décès pour 9 malades dans le groupe traité (il s'agit d'une complication hémorragique des anticoagulants).

Les anticoagulants constituent cependant, en théorie, une indication excellente dans ce type d'AVC. La difficulté de prescription tient à des problèmes d'ordre diagnostic : le tableau représenté par l'AVC ischémique progressif est en effet bien voisin de celui d'un AVC hémorragique. D'où l'importance.de préciser l'existence de troubles de conscience, d'un syndrome méningé,

. d'effectuer des examens complémentaires nécessaires à l'affirmation du diagnostic.

Dans la littérature

Tous les Auteurs consultés préconisent sans exception l'emploi d'anticoagulants au cours de l'AVC progressif (3)-(4)-(15)-(25)-(26)-(27)-(29)-(53)-(54)-(59)-(64)-(67)-(70)-(75)-(76).

- la plupart estiment même préférable d'employer l'Héparine plutôt que les AVK (6)-(25)-(29)-(64)-(75).

- Le bénéfice est surtout net en ce qui concerne le pronostic fonctionnel : on observe un arrêt de progression du déficit, suivi d'une amélioration clinique. L'intérêt serait surtout remarquable lorsque l'AVC survient dans le territoire vertébro-basilaire (53)-(75).

- Le début du traitement est ici facile à fixer : il faut commencer les anticoagulants avant que le déficit n'ait cessé d'évoluer et dès que l'on a pu éliminer un AVC hémorragique.

En conclusion

L'AVC ischémique progressif représente l'indication idéale d'Héparinate de Ca qui est capable d'empêcher la thrombose de se constituer. Mais il existe un difficile problème diagnostique entre AVC ischémique et hémorragique. Si on hésite trop longtemps avant d'instituer le traitement, on risque de se trouver en présence d'une thrombose déjà constituée, ce qui enlève une grande part de l'intérêt du traitement.

D) ANTICOAGULANTS ET AVC ISCHEMIQUES CONSTITUES

Il s'agit de notre série la plus importante (Tableau N°18). Nous avons observé :

- Une diminution significative de la mortalité ($p < 0,05$)

Si on ne considère que les décès survenus au cours des deux premiers mois d'évolution, on en retrouve 13 dans le groupe témoin, contre 5 dans le groupe traité.

- Une diminution significative des récidives ($p < 0,05$)

pour l'ensemble de l'étude : 17 dans le groupe témoin, contre 6 dans le groupe traité. Mais notre durée de surveillance est plus importante pour le groupe témoin. Si nous ramenons la surveillance à un an, nous observons 10 récidives dans le groupe témoin , contre 6 dans le groupe traité, ce qui n'est plus significatif (Tableau N°11 c).

- Une diminution significative des complications thrombo-emboliques ($p < 0,05$) qui surviennent toutes pendant les deux premiers mois d'évolution : 11 complications thrombo-emboliques dans le groupe témoin, contre 2 dans le groupe traité. Si l'on ajoute les 6 complications thrombo-emboliques qui font mettre en route le traitement anticoagulant, cela fait 17 complications thrombo-emboliques en l'absence de traitement anticoagulant, contre 2 au cours du traitement par Héparinate de Ca.

Il faut également noter que parmi les 11 complications thrombo-emboliques du groupe témoin, 8 ont entrainé le décès, de façon directe ou indirecte. Dans le groupe traité, un seul décès est imputable à une complication de ce type.

- En ce qui concerne les séquelles fonctionnelles

nous n'observons pas de différence significative entre les deux groupes de malades.

- Enfin en ce qui concerne la date de début du traitement, nous avons montré (Tableau N°19) que le fait de débuter le traitement précocément prévient la survenue de complications thrombo-emboliques.

Dans la littérature

- La plupart des Auteurs consultés, jugent le traitement inefficace au cours des AVC constitués (2)-(3)-(6)-(10)-(25)-(26)-(27)-(29)-(37)-(43)-(46)-(64). Selon eux, le traitement anticoagulant n'apporte aucune amélioration fonctionnelle, ne prévient pas les récidives. Certains observent même une augmentation de la mortalité (2)-(10)-(37)-(46), due à l'apparition de complications hémorragiques cérébrales. Ces complications surviennent surtout chez des hypertendus et cela a même conduit HILL (37) à interrompre une étude en cours, pour retirer le traitement anticoagulant aux hypertendus en raison du nombre élevé d'accidents hémorragiques. Il faut cependant signaler que ces AVC hémorragiques surviennent tous chez des malades traités par AVK, et sont souvent liés à un T.P. trop bas, inférieur à 15% - FISHER (26) signale d'ailleurs que le risque hémorragique est moindre, si le malade est soumis à l'Héparine.

- Certains Auteurs estiment au contraire que les malades présentant un AVC constitué, tirent bénéfice d'un traitement anticoagulant (33)-(45)-(53)-(54)-(67)-(70)-(73). Si tous sont d'accord pour admettre le peu d'amélioration fonctionnelle apportée aux malades, ils démontrent cependant :

. Une diminution des récidives

. Une diminution de la mortalité, liée pour une bonne part à la . diminution des complications thrombo-emboliques extra-cérébrales. RABY(62) est le seul a estimer qu'un traitement extrêmement précoce, débuté dans les 5 heures qui suivent la constitution de l'AVC ischémique, permettrait d'obtenir une récupération fonctionnelle. Cependant, même ches ces Auteurs favorables aux anticoagulants lors d'AVC constitués, les complications hémorragiques restent élevées, surtout si le traitement est prolongé. Ainsi 20% des malades auraient des accidents ou incidents hémorragiques , selon GROCH (33).

Nous reviendrons ultérieurement sur le problème des complications thrombo-emboliques et de leur prévention.

En conclusion

Le traitement par Héparinate de Ca des AVC constitués permet d'espérer une diminution de la mortalité et des récidives. La baisse de mortalité apparait surtout en rapport avec la prévention des complications thrombo-emboliques extra-cérébrales. La prophylaxie en est d'autant plus efficace que le traitement débute précocément. Par contre,

d'une façon globale, il n'y a pas d'amélioration du pronostic fonctionnel.

E) COMPLICATIONS DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT

La "bataille" des anticoagulants dans le domaine des AVC est surtout en rapport avec le risque hémorragique que l'on fait courir au malade. Ce risque est double :

. D'ordre général, comme lors de toutes les indications de traitement anticoagulant,

. Mais surtout d'ordre neurologique, car on craint de voir se transformer un infarctus ischémique blanc, en infarctus hémorragique rouge.

De nombreux travaux, autant cliniques qu'expérimentaux, font état de ce risque. Nous préciserons cependant que dans toutes les études dont nous allons parler, l'anticoagulant de référence est représenté par les AVK.

- MOYES (56) et WOOD (78) ont conduits des études expérimentales sur le chien, en injectant du chlorure de Vinyle dans la carotide interne, afin de provoquer un AVC ischémique. Ensuite la moitié des chiens sont soumis à un traitement AVK qui maintient un T.P. entre 10 et 30%.

- WOOD observe un accroissement de la mortalité chez les chiens traités. Les survivants sont sacrifiés à la 3è semaine et il observe une augmentation du pourcentage de zone cérébrale infarcie chez les chiens traités par rapport aux témoins, ainsi qu'une accentuation de la fréquence des hémorragies cérébrales.

- MOYES n'observe pas d'hémorragie chez les chiens témoins, mais par contre, 11 chiens traités sur 13 présentent des hémorragies cérébrales. Il constate également que plus la survie du chien est longue, plus l'hémorragie est abondante.

- En clinique Humaine, tous les expérimentateurs d'anticoagulants font état d'accidents hémorragiques. Certaines séries sont particulièrement facheuses :

. L'étude coopérative de la Veterans Administration (2) rapporte que sur 40 malades traités par AVK après un AVC il a été observé :

- 7 AVC hémorragiques entrainant 4 décès
- 1 rupture fatale d'anévrysme aortique
- 3 hémorragies digestives graves.

. BOUDIN (7) étudie anatomiquement 10 malades traités aux AVK et décédés d'un AVC. Il constate dans tous les cas que l'AVC est hémorragique.

. LEREBOULLET (42) étudie 100 malades décédés d'AVC. Parmi ceux-ci 8 étaient sous AVK et dans ces 8 cas, l'AVC est hémorragique.

. HILL (37) interrompt son étude en raison de 4 décès provoqués par des hémorragies cérébrales. Il observe que 3 malades sur 4 avaient une T.A. minimale supérieure à 110 mm Hg.

De nombreux Auteurs (6)-(25)-(26)-(43)-(53)-(64) ont également remarqué que le risque d'hémorragie cérébrale était majoré en cas d'HTA non contrôlée.

- D'autres facteurs de risque sont également reconnus. Il s'agit :

. Des malades présentant une maladie d'Osler, chez qui le risque de rupture d'un anévrysme micotique est accru (3)-(6)-(29).

. Des hypocoagulabilités trop accentuées qui sont fréquemment la cause déclenchante de l'hémorragie (25)-(26)-(29)-(53).

. Des traitements prolongés au delà de un an (37)-(64).

Tous ces risques ont amené quelques Auteurs à condamner sans appel le traitement anticoagulant au cours des AVC ischémiques (37)-(40)-(42)-(68). Mais en fait la plupart des Auteurs restent beaucoup plus nuancés et emploient les anticoagulants en respectant un certain nombre de précautions (6)-(25)-(26)-(43)-(53) :

. Eviter l'emploi des anticoagulants chez des malades
- qui ont une HTA non contrôlée avec minima supérieure à 110 mm Hg,
- qui ont une maladie d'Osler,
- qui présentent un risque d'oedème cérébral,
- qui ont une lésion hémorragique viscérale connue.

. Eviter les traitements anticoagulants prolongés.

. Effectuer une surveillance biologique aussi rigoureuse que possible, ce qui permet d'éviter les hypocoagulabilités trop prononcées.

- Enfin , un dernier problème lié à l'emploi des anticoagulants est représenté par le phénomène de Rebond, décrit par MARSHALL (47) et qui survient à l'arrêt du traitement anticoagulant. Il est en effet observé une recrudescence de la fréquence des AVC dans les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Complications de l'Héparinate de Ca observées dans notre étude

a) Précautions prises pour éviter les complications

- Nous avons éliminé les malades présentant une HTA avec TA minimale supérieure à 110 mm Hg.

- Nous n'avons pas introduit de limite d'âge à l'emploi des anticoagulants, mais il n'était pas non plus la règle de poursuivre le traitement de façon prolongée.

- L'interrogatoire nous renseignait sur l'existence éventuelle d'un ulcère gastrique ou d'une lésion hémorragique pré-existante. Nous avons cependant traité, prudemment, 2 malades ayant des antécédents d'ulcère gastrique et 4 malades porteurs d'une hernie hiatale, sans observer d'incident.

- Un fond d'oeil était systématiquement pratiqué, afin de dépister une rétinopathie hémorragique.

- Enfin un bilan de coagulation était pratiqué avant la mise en route du traitement. Ensuite l'hypocoagulabilité était contrôlée par la mesure du TH et du TCK.

b) Les complications observées

Au cours de 130 mois d'utilisation d'Héparinate de Ca chez 52 malades à la phase aigüe d'un AVC ischémique, nous n'avons noté aucun décès en rapport avec une complication neurologique hémorragique, ni aucune récidive ou aggravation de l'AVC , en rapport avec sa transformation hémorragique. L'héparinate de Ca, employé à dose thérapeutique, apporte ,d'après nos résultats, une grande sécurité d'utilisation dans le domaine des AVC récents.

Comme preuve supplémentaire, nous rapportons ci-dessous 3 observations de malades hospitalisés pour un AVC hémorragique prouvé et qui ont été mis,pour des raisons de force majeure, sous Héparinate de Ca (il s'agit bien entendu d'observations qui ne figurent pas dans notre étude comparative).

> Monsieur BUL.... 46 ans, a été opéré d'un hématome sous dural traumatique dans le service de neuro-chirurgie. Il avait été constaté lors de l'intervention, l'existence de plusieurs foyers de contusion cérébrale. Ce malade est mis 11 jours plus tard à l'Héparinate de Ca en raison d'une thrombophlébite du membre inférieur droit. Le traitement est poursuivi

1 mois ½ avec un TH maintenu au double du témoin. La phlébite guérit et on n'observe aucune aggravation neurologique.

Monsieur CHAP.... 51 ans, est un hypertendu (20/10) qui néglige de se traiter et présente brutalement une hémiplégie droite avec troubles de conscience, rattaché par l'artériographie à un hématome intra-pariétal gauche. Un mois plus tard ce malade fait une embolie pulmonaire grave. Un traitement par Héparine puis Héparinate de Ca est entrepris et maintenu pendant un mois avec un TH au double du témoin. Ce malade guérit de son embolie pulmonaire et, dans le même temps, le déficit neurologique regresse. Au 4è mois Mr. C. marche, parle et lit sans problème.

Monsieur GAU... 55 ans, est un hypertendu qui présente brutalement une hémiplégie gauche en rapport avec une hémorragie cérébro-méningée. 3 semaines plus tard le malade fait une embolie pulmonaire en rapport avec une phlébite du membre inférieur gauche. Il est alors traité un mois par Héparinate de Ca, le TH étant au double du témoin. Ce malade guérit de ses complications thrombo-emboliques et dans le même temps voit son hémiplégie regresser.

Ces 3 observations n'ont pas comme but de promouvoir le traitement anticoagulant au cours des AVC hémorragiques ; cela ne doit rester qu'une indication d'exception, rendue obligatoire par une complication intercurrente. Mais ces observations, de même que l'absence de toute complication neurologique au cours des AVC ischémiques traités par Héparinate de Ca, nous montrent que le risque neurologique, en ce qui concerne l'Héparine, est certainement surestimé. La meilleure tolérance de l'Héparine par rapport aux AVK (qui nous le rappelons était l'anticoagulant employé par les auteurs que nous avons consulté) a d'ailleurs été constaté par FISCHER (25)-(26).

Nous signalons également que dans une thèse dijonnaise toute récente (61), Madame PINON a analysé les AVC survenus sous traitement AVK. Ils représentent 6% du total des AVC admis dans le service de Neurologie du Professeur BALLIVET, qui a dirigé cette étude. Dans 2/3 des cas il s'agit d'AVC hémorragiques et dans 1/3 des cas d'AVC ischémiques emboligènes non prévenus par le traitement anticoagulant.

Nous ne voulons pas condamner de façon formelle les AVK, mais nous estimons que dans le domaine des AVC ce n'est pas l'anticoagulant de choix et qu'il faut certainement lui préfèrer l'Héparine.

Si nous n'avons pas eu à déplorer d'accident neurologique hémorragique, nous avons cependant observé d'autres complications hémorragiques :

- Un malade est décèdé des suites d'une hématémèse. Nous avons déjà rapporté cette observation (Obs N°7). Le rôle néfaste du traitement anticoagulant est ici indiscutable. Mais dans la génèse de cette ulcération gastrique dont le malade ne se savait pas porteur, d'autres facteurs peuvent être incriminés : ACTH de synthèse, Stress.

- Un autre malade a présenté des rectorragies. Le bilan digestif pratiqué (Lavement baryté, rectoscopie) n'a pas permis de rattacher ce saignement à une cause organique. Le traitement anticoagulant a d'ailleurs pu être poursuivi sans récidive ni autre complications

- Enfin, à 4 reprises, nous avons pu observer des incidents mineurs :

. Chez 3 malades des hématomes aux points d'injection de l'Héparinate de Ca. La cause en était l'injection répétée dans la même zone.

. Un malade s'est plaint de gingivorrhagies alors que le TH était à 2 fois $\frac{1}{2}$ le témoin.

Il est remarquable de signaler que le traitement n'aura été interrompu que deux fois chez l'ensemble de nos malades : lors des deux hémorragies digestives.

c) Le phénomène de Rebond

Lors de l'arrêt de l'Héparinate de Ca nous avons observé une récidive chez 4 malades ,survenues dans le mois qui suivait l'arrêt du traitement. Dans 3 cas il s'agissait d'un AVC transitoire et dans 1 cas d'un AVC qui a été regressif.

Dans les 4 cas nous avons repris l'Héparinate de Ca pour une durée de 2 mois.

Il apparait difficile de prévenir ce phénomène de rebond, car selon MARSHALL (47) la réduction progressive de la posologie d'anticoagulant est inefficace. La seule règle à observer est de reprendre le traitement anticoagulant si ce phénomène apparait.

En conclusion

- Nous n'avons pas observé de complications neurologiques hémorragiques au cours du traitement par Héparinate de Ca. Nous estimons, compte tenu des données de la littérature, mais également compte tenu du mode d'action et de la surveillance de l'Héparinate de Ca, qu'il est hautement préférable d'utiliser ce type d'anticoagulant au cours des AVC. Nous précisons cependant que notre étude portait sur l'utilisation de l'Héparinate de Ca au cours des premiers mois d'évolution et qu'il n'a donc pas été entrepris de traitement prolongé au delà de 12 mois.

- Nous avons observé deux hémorragies digestives dont une particulièrement grave a été cause d'un décès. Nous avons également noté 4 complications mineures. Notre pourcentage d'accident hémorragique grave (4%) apparait relativement plus bas que ce qui est habituellement constaté dans la littérature avec l'emploi des AVK.

- Enfin nous avons observé 4 récidives dans le mois qui suivait l'arrêt du traitement, que nous apparentons à un phénomène de Rebond. Nous préconisons dans ce cas la reprise du traitement.

F) INFLUENCE DE L'HEPARINATE DE Ca SUR LES ELEMENTS DE PRONOSTICS ETUDIES.

TOUS CAS REUNIS :
- Décès
- Récidives
- Complications thrombo-emboliques
- Pronostic fonctionnel

Ces résultats sont publiés sur les tableaux 15 et 15 bis.

1) En ce qui concerne les décès

Nous observons globalement une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe traité et le groupe témoin, pour les décès survenus au cours des 2 premiers mois d'évolution.

- Témoins : 15 décès
- Traités : 6 décès

Sur les 15 décès du groupe témoin, 8 ont comme cause une complication thrombo-embolique :

- 7 embolies pulmonaires
- 1 nécrose myocardique

2) En ce qui concerne les récidives

Nous observons une différence non significative au cours des 12 premires mois d'évolution :

. Témoins : 10 récidives

. Traités : 7 récidives

Parmi les 7 récidives du groupe traité,on en retient 4 apparentées à un phénomène de Rebond et 2 qui surviennent alors que les malades ont été mis sous AVK par leurs médecins traitants et que le TP est supérieur à 60%.

3) En ce qui concerne les complications thrombo-emboliques

Nous observons une différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe traité et témoin.

. Témoins : 11 complications thrombo-emboliques

. Traités : 2 complications thrombo-emboliques

Si l'on rajoute les 6 accidents thrombo-emboliques qui font mettre en route le traitement anticoagulant, cela fait :

. 18 accidents thrombo-emboliques en l'absence de traitement anticoagulant

. 2 accidents thrombo-emboliques sous traitement.

Nous signalons que tous ces accidents thrombo-emboliques sont rencontrés au cours des deux premiers mois d'évolution.

4) En ce qui concerne les séquelles fonctionnelles

Nous ne trouvons pas de différence significative globale entre les groupes traités et témoins. Cela tient sans doute au fait que la plus grande partie de nos malades (80%) est formée d'AVC déjà constitués, réputés non améliorables par le traitement anticoagulant.

En conclusion

Le traitement par Héparinate de Ca permet d'une façon générale :

- d'abaisser la mortalité
- de diminuer considérablement les complications thrombo-emboliques,
- de diminuer de façon peu sensible les récidives,
- mais n'a pas d'action significative sur le pronostic fonctionnel.

Avant de terminer ce travail, nous voudrions revenir sur le problème de la prévention des complications thrombo-emboliques, à propos de deux études récentes :.RECOULES-ARCHE en 1976 (63)

. Mc CARTHY en 1977 (44)

qui font état de la prophylaxie des complications thrombo-emboliques au cours des AVC, par l'emploi de petites doses standard d'Héparinate de Ca, tel que cela a été proposé par KAKKAR (39). Il s'agit à notre connaissance, des deux seules études où l'Héparinate de Ca est employé de façon continue au cours des AVC. Ces deux études portent sur un nombre de malades relativement restreint (16 traités et 16 témoins chez Mc.CARTHY) et (30 traités et 30 témoins chez RECOULES-ARCHE). La durée de surveillance est de un mois en moyenne. Les doses d'Héparinate de Ca étaient faibles et standard :

0,2 ml, 2 fois par jour soit 5000 UI 2 fois par jour, sauf chez les malades de plus de 80 Kg qui recoivent 7500 UI 2 fois /jour.

Compte tenu des doses employées, aucun contrôle biologique n'est nécessaire. Les Auteurs observent une différence significative de la fréquence des complications thrombo-emboliques. Par ailleurs aucune complication neurologique hémorragique n'est enregistrée. Une seule complication hémorragique digestive (Moelena) fait interrompre le traitement.

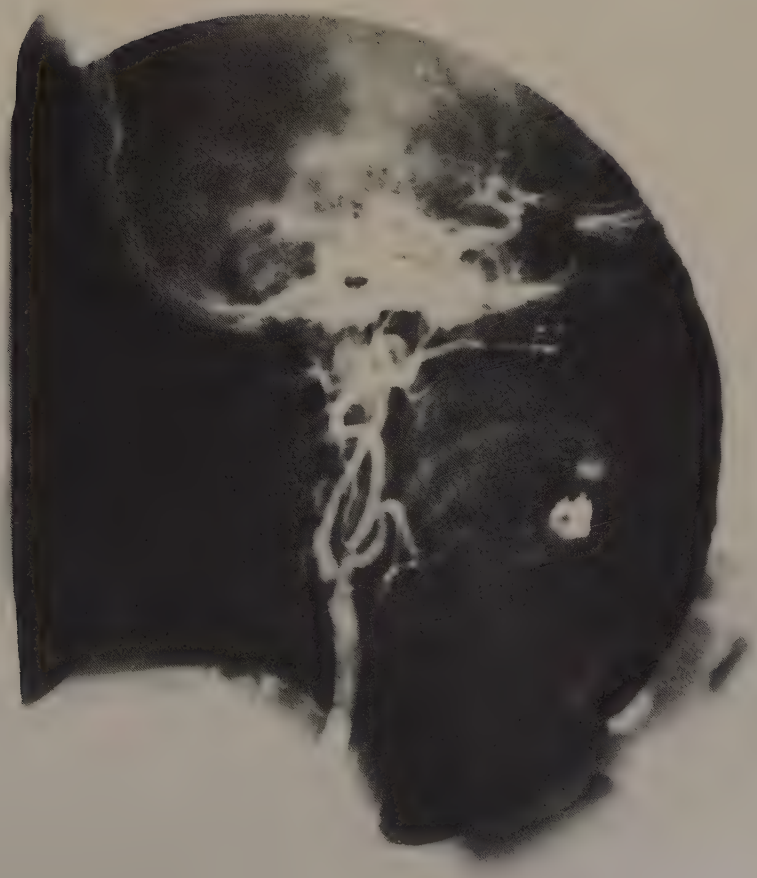
Après lecture de ces deux articles, il peut paraitre que nous prenons un risque inutile à vouloir rendre nos malades réellement hypocoagulables, pour un bénéfice qui apparait surtout net au niveau de la prévention des accidents thrombo-emboliques.

En fait, une étude comparative entre les deux méthodes est à effectuer afin de se rendre compte des avantages respectifs de l'une et l'autre méthode. Mais dès à présent plusieurs arguments font pencher la balance en faveur de notre attitude qui tend à rendre les malades hypocoagulables:

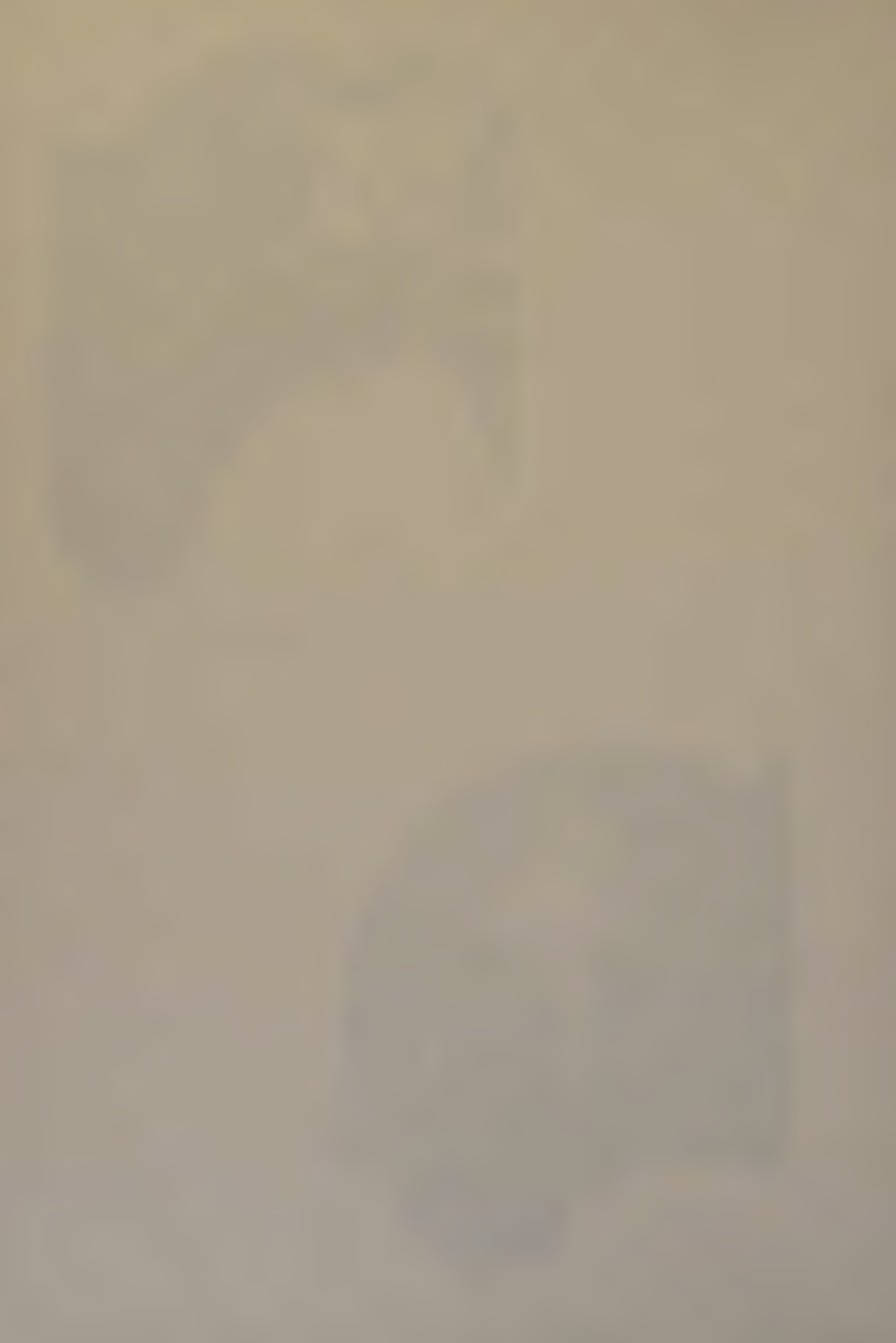
1°)Les deux travaux auxquels nous faisons référence ne font pas état d'une baisse de la mortalité, mais seulement d'une baisse de morbidité.

2°) Nous avons essayé de dégager une différence en fonction de la valeur de l'hypocoagulabilité obtenue (tableau N°22). Nous observons une diminution sensible de la mortalité dans le groupe le plus hypocoagulable (1 décès contre 5 dans l'autre groupe)

Cliché n° 3



Cliché n° 4



ainsi qu'une fréquence moins grande de récidives (2 contre 5). Mais ces résultats sont non significatifs d'un point de vue statistique.

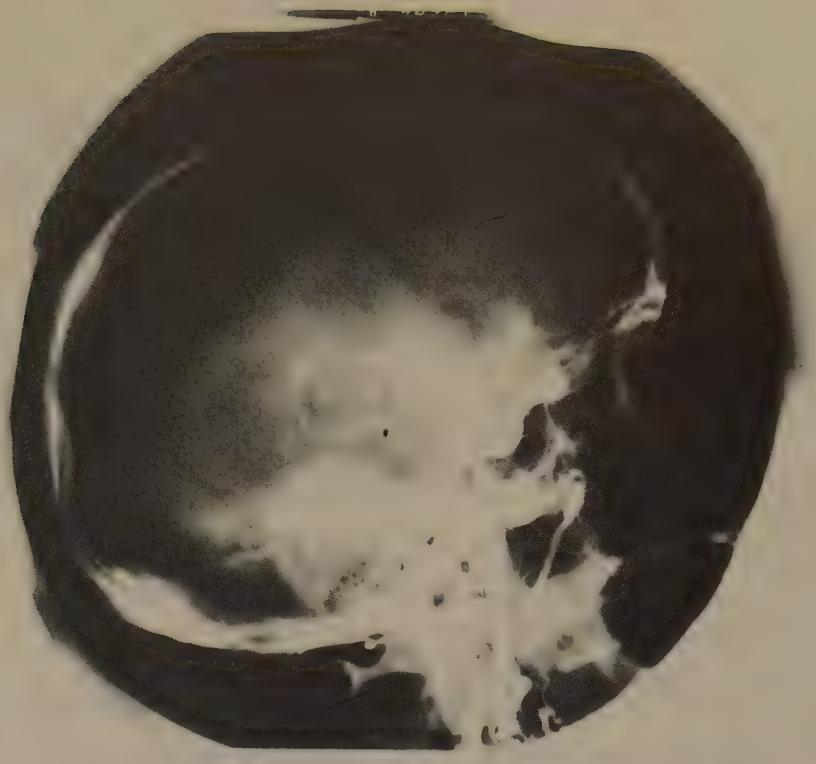
3°) Enfin, il existe toujours des observations privilégiées, pour lesquelles l'observation clinique, mais aussi angiographique, permet d'affirmer l'action indiscutable du traitement héparinique à dose efficace sur le plan de l'hypocoagulabilité.

Nous publions deux observations qui nous paraissent remarquables :

Obs. N°11 : Il s'agit d'une femme de 65 ans, sans antécédents notables, mais qui a présenté trois mois auparavant, une gêne transitoire de la main droite. Cette malade présente de façon brutale un syndrome operculaire droit avec aphasie. Le traitement par Héparinate de Ca est commencé et une première artériographie carotidienne gauche est faite sous Héparinate de Ca. Cette première artériographie (Cliché N°3) montre une sténose complète de la carotide interne au dessus de la bifurcation carotidienne. Il existe une image en double contour qui moule les parois artérielles et s'arrête au niveau du siphon. Les branches de division de la carotide interne gauche ne sont jamais perçues. Le traitement héparinique est poursuivi et 15 jours plus tard une deuxième artériographie est pratiquée (Cliché N°4). La sténose apparait très serrée (95%), mais incomplète, la carotide interne gauche est libre et perméable, les branches de division de la carotide gauche sont toutes aperçues, normales dans leur trajet.

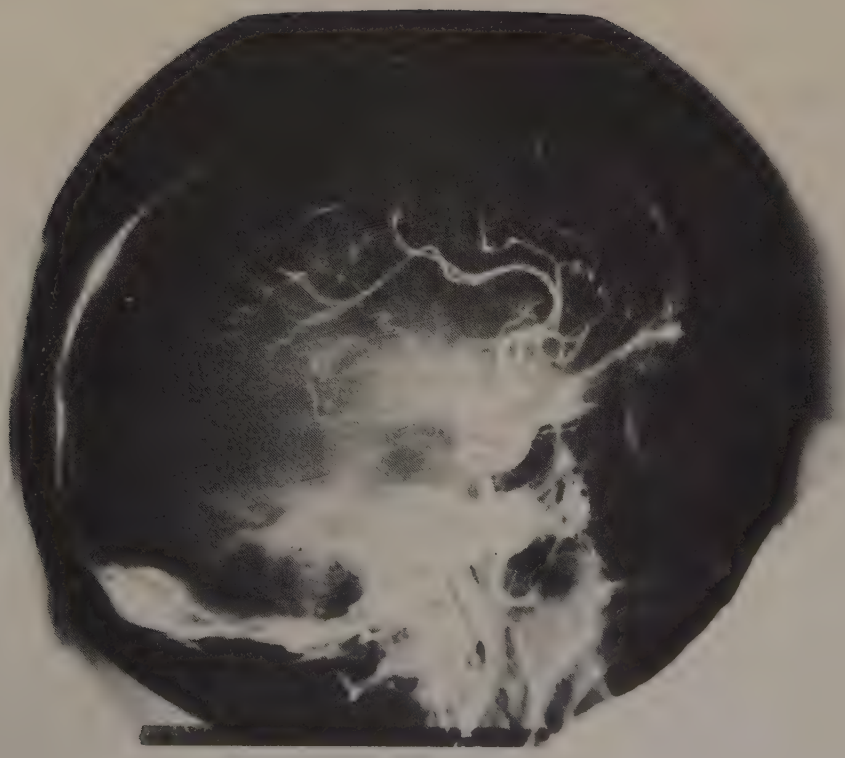
L'évolution clinique est par ailleurs favorable. Cette malade sera opérée un mois $\frac{1}{2}$ plus tard et subira avec succès une endartériectomie.

Dans ce cas il est certain que le traitement héparinique a empêché la thrombose carotidienne de s'installer.



Cliché n° 5

Cliché n° 6



Obs N°12 : Il s'agit d'un homme de 63 ans, sans antécédents particuliers qui présente un matin une aphasie de Wernicke avec paralysie faciale droite et hémianopsie latérale homonyme droite. L'artériographie est pratiquée (cliché N°5) et montre une sténose serrée de la carotide interne gauche, 2 cm au dessus de la bifurcation. Le syphon apparait en double teinte, partiellement thrombosé, seules naissent quelques artères choroïdiennes, la Sylvienne et la Cérébrale antérieure ne sont pas opacifiées. Le malade est soumis à l'Héparinate de Calcium et 5 mois plus tard une seconde artériographie est réalisée (clichéN°6). La sténose à 2 cm au dessus de la bifurcation est toujours perçue mais le syphon est parfaitement imprégné et donne naissance à une cérébrale antérieure normale, la Sylvienne n'étant visible, elle, que dans sa partie initiale.

Cliniquement l'aphasie s'est atténuée, mais il persiste une surdité verbale.

Il est également certain que dans ce cas l'Héparine a prévenu la thrombose carotidienne et a permis d'éviter l'extension du déficit.

C'est sur cette note relativement optimiste que nous terminons cette étude, qui est certainement incomplète ; le traitement par Héparinate de Ca dans les premiers mois d'un AVC ischémique ne résoud certes pas tous les problèmes posés par cette maladie.

. Nous estimons que ce traitement n'est applicable qu'en milieu hospitalier, après un examen clinique soigneux, après en avoir bien pesé les risques et en s'entourant du maximum de précautions.

. Un problème persiste : celui de la durée du traitement héparinique. Notre étude ne portant que sur les premiers mois d'évolution d'un AVC ischémique, ce point ne peut être définitivement tranché. Une solution est envisageable et pourrait bénéficier d'une étude ultérieure. Après la première période, au cours de laquelle les malades ont bénéficié d'un traitement héparinique, maintenant une hypocoagulabilité vraie, on pourrait prendre le relai, chez des sujets athéromateux à haut risques de récidive, par un traitement héparinique à petite dose, maintenant le malade isocoagulable, ce qui pourrait avoir une action prophylactique à la fois sur l'éventuelle récidive de l'AVC et sur l'évolution de l'athérome (travaux de RABY)(62) et BORDES (5).

Quoi qu'il en soit, on peut déja affirmer qu'un certain nombre de malades ont tiré bénéfice du traitement par Héparinate de Ca que nous leur avons administré. Comme il reste impossible de savoir d'avance quels malades seront améliorés par le traitement héparinique, on se retrouve dans l'alternative de MARSHALL :

. Ne traiter personne en sachant que cela aurait été utile à certains,

. traiter tout le monde, en sachant que seuls quelques uns en tireront réellement bénéfice.

C'est cette dernière attitude que nous préconisons, car on ne doit jamais renoncer ...

C H A P I T R E V I

-:-

C O N C L U S I O N S

V I CONCLUSIONS

- Nous avons utilisé l'Héparinate de Calcium chez 52 malades, à la phase aigüe d'un accident vasculaire cérébral ischémique pendant une durée moyenne de deux mois. Nous avons observé par comparaison avec un lot de malades témoins :

1°) Une diminution significative des décès,

2°) Une diminution significative des complications thrombo-emboliques extra-cérébrales,

3°) Une diminution non significative des récidives d'accident vasculaire cérébral,

4°) Une absence de différence significative globale en ce qui concerne les séquelles fonctionnelles.

- Il nous apparait que les accidents ischémiques, soit d'origine embolique cardiaque, soit d'origine athéromateuse, tirent bénéfice d'un traitement par Héparinate de Calcium.

- Pour les accidents vasculaires cérébraux transitoires et ceux progressifs, le traitement doit débuter le plus précocément possible. Pour les accidents vasculaires cérébraux constitués, on peut attendre la certitude du diagnostic avant d'entreprendre le traitement héparinique.

- Il nous apparait que l'artériographie cérébrale expose à beaucoup moins de complications neurologiques si le traitement héparinique est débuté préalablement.

- Les malades ont été traités après élimination de ceux dont les chiffres de tension artérielle minimale dépassaient 110 mm Hg. L'hypocoagulabilité recherchée, surveillée par la mesure du temps de Howell, se situait aux environs de deux fois le temps témoin.

Nous n'avons observé aucune complication neurologique hémorragique et aucune aggravation de l'état neurologique imputable au traitement héparinique.

Nous déplorons cependant deux accidents hémorragiques digestifs, dont un ayant entraîné le décès.

- Ces résultats comparés à ceux de la Littérature justifient l'emploi de l'Héparinate de Calcium à la phase aigüe des accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Le risque d'un tel traitement est certainement surestimé ; la réticence fréquemment observée pour l'emploi "d'anticoagulants" au cours d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques est à rattacher à une confusion entre l'Héparine d'une part et les anti-vitamines K d'autre part. Ces derniers, qui ont fait l'objet de la plupart des travaux consacrés aux accidents vasculaires cérébraux, apparaissent beaucoup moins maniables et font courir deux risques :

. L'inefficacité par dépression insuffisante des facteurs concernés,

. L'apparition d'accidents hémorragiques neurologiques par rupture des facteurs déprimés.

Ces faits nous amènent à condamner l'emploi des antivitamines K au cours des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et au contraire préconiser l'emploi des héparíniques à dose d'hypocoagulabilité pendant les premiers mois et éventuellement envisager l'Héparinate de Calcium au long cours à dose d'isocoagulabilité. Mais ce traitement ne doit être utilisé qu'avec la prudence de rigueur.

Le Président de la thèse :

Vu et Permis d'Imprimer

DIJON, le 27 juin 1978

Le Doyen,

UNIVERSITÉ DE DIJON
Faculté de Médecine

VII

B I B L I O G R A P H I E

B I B L I O G R A P H I E

1 - ADAMS G.F., MERRET J.D., HUTCHINSON W.N. AND POLLOCK A.M.
Cerebral embolism and mitral stenosis : survival with and without anticoagulants.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1974, 37, 378-383.

2 - BAKER R.N.
An evaluation of anticoagulant therapy in the treatment of cerebrovascular disease.
Report of the Veterans Administration Cooperative Study of atherosclerosis, Neurology Section.
Neurology. 1961, 11, 132-138

3 - BAKER R.N.
Anticoagulant therapy in cerebral infarction
Report on Cooperative Study
Neurology, 1962, 12, 823-835

4 - BES A. et GERAUD G.
Circulation cérébrale - Physiopathologie - Tome II
Paris Sandoz éditeur - 1974

5 - BORDES B.
Les bases rationnelles de l'héparinothérapie au long cours chez les malades athéromateux
Vie Med., 1973, 54 , 2585-2596

6 - BOUCHAREINE A., POISSON M.
Traitement et erreurs à éviter devant une hémiplégie probablement vasculaire
Vie Méd., 1972, 53, 2403-2410

7 - BOUDIN G., BARBIZET J. et LABRAM Cl.
Les anticoagulants dans le traitement des ramollissements cérébraux.
Soc. Méd. Hop. Paris, 1960, 76, 82-92.

8 - BOUSSER M.G.
Examen clinique d'un sujet atteint d'un accident vasculaire cérébral et bilan à pratiquer.
Vie Méd., 1972, 53, 23-32.

9 - BRADSHAW P. AND BRENNAN S.
Trial of long term anticoagulant therapy in the treatment of small strokes associated with a normal carotid arteriogram.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1975, 38, 642-647

10 - BROWNE T.R. AND POSKANZER D.C.
Treatment of strokes (First of two parts)
New. Engl. Medic. J., 1969, 281, 594-602

11 - BROWNE T.R. AND POSKANZER D.C.
Treatment of strokes (second of two parts)
New. Engl. Medic. J., 1969, 281, 650-657

12 - BRUST J.C.M.
Transient ischemic attacks : Natural history and anticoagulation
Neurology, 1977, 27, 701-707

13 - CANTU R.C. AND SNYDER M.
Effect of anticoagulants, vasodilatators and dipyridamole on post ischemic cerebral vascular obstruction
J. Surg. Res., 1972, 13, 70-71

14 - CARTER A.B.
The immediate treatment of cerebral embolism
Quart. J. Medic. 1957, 26, 335-347

15 - CARTER A.B.
Anticoagulant treatment in progressing stroke
Brit. Med. J., 1961, 2, 70-73.

16 - CARTER A.B.
Prognosis of cerebral embolism
Lancet. 1965, 2, 514-518

17 - CASTAIGNE P. ET LAPLANE D.
Indications des traitements anticoagulants dans les accidents vasculaires cérébraux d'origine artérielle.
Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris. 1962, 113, 1403-1410

18 - CERVANTES F.D., SCHNEIDERMAN L.G.
Anticoagulants in cerebrovascular disease
A critical Review of studies
Arch. Intern.Med., 1975, 135, 875-877

19 - DALAL P.M., SHAH P.M., SHETH S.C., DESHPANDE C.K.
Cerebral embolism : angiographic observations on spontaneous clot lysis
Lancet, 1965, 1, 61-64.

20 - DEGOS C.F.
Dépistage et prévention de l'hémiplégie vasculaire
Vie Med., 1972, 53, 2391-2401

21 - DEROUESNE C.
Les embolies cérébrales d'origine cardiaque
Rev. Prat. Paris, 1970, 20, 1883-1898

22 - DEROUESNE C.
Le diagnostic des ramollissement récents
Rev. Prat. Paris, 1976, 26, 621-625

23 - DEYKIN D.
The use of Heparin
New. Engl. J. Med. 1969, 280, 937-938

24 - FEINSTEIN A.R.
More Blood for anticoagulant battle
New. Engl. J. Med. 1975, 292, 1400-1402

25 - FISHER C.M.
The use of anticoagulants in cerebral thrombosis
Neurology, 1958, 8, 311-332

26 -FISHER C.M.
Anticoagulant therapy in cerebral thrombosis and cerebral embolism
Neurology, 1961, 11, 119-131

27 - FISHER C.M.
Current trends in the medical treatment of cerebral ischemia due to atherosclerosis p.281-289
in : Symposium international sur la circulation cérébrale.
1 volume Sandoz Editeur, 1966

28 - FRANK G.
Comparison of anticoagulation and surgical treatments of T.I.A. A review and consolidation of recent natural history and treatment studies
Stroke, 1971, 2, 369-377

29 - GAUTIER J.C., CAPRON L.
Le traitement anticoagulant des accidents ischémiques artériels cérébraux.
Rev. Med. 1976, 18, 1863-1872

30 - GAUTIER J.C.
Qu'est-ce qu'un ramollissement cérébral
Rev. Prat. 1976, 26, 601-616

31 - GAZENGEL J.
Etude de 276 embolies cérébrales d'origine cardiaque
Thèse Med. Paris; 1966

32 - GERAUD J., BES A. et GERAUD G.
Accidents cérébraux ischémiques transitoires - traitements médicaux
Rev. Prat. 1977, 27, 63-70

33 - GROCH S.N., HURWITZ L.J. Mc DEVITT E. AND WRIGHT I.S.
Problems of anticoagulant therapy in cerebro-vascular disease
Neurology, 1959, 9, 786-793

34 - HARRISON M.J.C.
Accidents ischémiques transitoires
Rev. Med, 1973, 15, 2899-2904

35 - HEDENIUS P.
The use of Heparin in internal diseases
Acta Med. Scand. , 1941, 107, 170-177

36 - HILL A.B. , MARSHALL J. AND SHAW D.A.
A controlled clinical trial of long term anticoagulant therapy in cerebrovascular disease
Quart. J. Medic., 1960, 29, 597-609

37 - HILL A.B., MARSHALL J. AND SHAW D.A.
Cerebro vascular disease : trial of long term anticoagulant therapy
Brit. Med. J., 1962, 2 (1003-1006)

38 - KJELLINK G., SODERSTROM M.
Diagnostic signifiance of cerebro spinal fluid in cerebro-vascular disease
J. Neurol. S.C.I. (Aust.), 1974, 23, 359-369

39 - KAKKAR V.V.
Efficacy of low dose heparin prophylaxis
Curr, Ther. Res., 1975, 18, section 1, 6-20

40 - LAPLANE D.
Faut-il traiter par les anticoagulants les accidents thrombo-emboliques des artères cérébrales ?
Rev. Prat. 1961, 11, 2662-2668

41 - LAPLANE D.
Les ramollissements cérébraux : conduite pratique.
Rev. Prat., 1976, 26, 685-702

42 - LEREBOULLET J., BERTHAUX P., LEVILLAIN R. et CHELLOUL N.
Accidents vasculaires cérébraux hémorragiques et thérapeutique anticoagulante.
Rev. Prat., 1962, 12, 943-950

43 - LHERMITTE F. et DEROUESNE C.
Les traitements anticoagulants dans les affections vasculaires cérébrales
in : Indications et contre-indications actuelles des traitements anticoagulants.
Paris, Masson Edit. 1969. (141-159)

44 - Mc CARTHY S.T., TURNER J.J., ROBERTSON D., HAWKEY C.J. AND MACEY D.J.
Low dose Heparin as a prophylaxis against deep vein thrombosis after acute stroke
Lancet, 1977, 1, 800-801

45 - Mc. DEVITT E., Mc DOWELL F.H.
Anticoagulant therapy of the completed stroke
Geriatrics, 1968, 23, 135-140

46 - MARSHALL J., SHAW D.A.
Anticoagulant therapy in acute cerebro-vascular accidents
A controlled trial
Lancet, 1960, 1, 995-998

47 - MARSHALL J.
Rebound phenomena after anticoagulant therapy in cerebro vascular disease
Circulation, 1963, 28, 329-332

48 - MARSHALL J.
The natural history of transient ischaemic cerebro vascular attacks
Quart. J. Medic., 1964, 33, 309-324

49 - MARSHALL J., REYNOLDS E.H.
Withdrawal of anticoagulants from patients with Transient ischaemic cerebro vascular attacks
Lancet, 1965, 1 - 5-6.

50 - MARSHALL J.
A survey of the management and non surgical traetment of cerebro vascular disease
in : Handbook of clinical neurology
pub sous la dir. de VINKEN P.J. et BRUYN G.W.
1972, 11 - 447-455

51 - MARSHALL J.
Le traitement des accidents vasculaires cérébraux aigus
Rev. Med., 1973, 15, 2895-2898

52 - MILLAC P., WOOD K.
Control of transient cerebral ischaemic attacks by Heparin
Br. Med. J., 1975, 3 , 595

53 - MILLIKAN C.H.
Role of anticoagulants in the treatment of cerebro vascular disease
Am. J. Medic., 1962, 33, 731-737

54 - MILLIKAN C.H.
Reassessment of anticoagulant therapy in various types of occlusive cerebro vascular disease.
Stroke, 1971, 2, 201-208

55 - MILLIKAN C.H.
A Classification and outline of cerebro vascular disease.II
Stroke, 1975, 6, 564-616

56 - MOYES P.D., MILLIKAN C.H., WAKIN K.G., SAYRE G.P. AND WHISNANT J.P.
Influence of anticoagulants on experimental canine cerebral infarcts
Proc. Mayo Clin. 1957, 32 , 124-130

57 - MOLINE J.
Insuffisance cérébro-vasculaire et chirurgie des artères carotides et vertébrales dans leur segment extra-crânien.
Thèse Med. DIJON - 1978 -

58 - NICK J.
Traitement des accidents vasculaires cérébraux
Cah. Coll. Med., 1967, 8, 1-11

59 - ORGOGOZO J.M. et LOISEAU P.
Les traitements médicaux de l'insuffisance carotidienne
Bordeaux Med., 1978, 11, 1003-1007

60 - PEARCE J.M.S., GUBBAY S.S., WALTON J.N.
Long term anticoagulant therapy in transient cerebral ischaemic attacks
Lancet, 1965, 1, 6-9

61 - PINON J.
Accidents vasculaires cérébraux observés sous traitement antivitaminique K
Thèse Med. DIJON - 1977 - N° 131

62 - RABY C.
Coagulations intra-vasculaires disséminées et localisées
2è ed. Paris - Masson 1974.

63 - RECOULES-ARCHE J.
L'Héparine à doses filées pour la prévention des accidents thrombo-emboliques chez les hémiplégiques et les paraplégiques dans la phase aigüe.
Vie Med. 1976, 57, 673-674

64 - ROSA A.
L'état actuel du traitement par les anticoagulants des accidents vasculaires cérébraux
Rev. Prat. 1972, 22, 87-95

65 - ROSE W.N.
Anticoagulants in the management of cerebral infarction
A record of the poor result obtained
Med. J. Aust. 1950, 1, 503-504

66 - SAMAMA M., CONARD J.
La surveillance actuelle des traitements anticoagulants
Vie Med. 1978, 59, 73-79

67 - SAMPLES J.R., WIEDERHOLT W.C.
Use of anticoagulants in the treatment of stroke
West. J. Med., 1977, 127, 130-131

68 - SICARD J.P.
Shema directeur du traitement d'un vasculaire cérébral
Vie. Med. 1972, 53 - 61-68

69 - SIEKERT R.G., MILLIKAN C.H. AND WHISNANT J.P.
Anticoagulant therapy in intermittent cerebro vascular insufficiency
J.A.M.A., 1961, 176, 19-22

70 - SIEKERT R.G., WHISNANT J.P. AND MILLIKAN C.H.
Surgical and anticoagulant therapy of occlusive cerebro-vascular disease
Ann. Int. Med. 1963, 58, 637-641

71 - SORBARA R., BOUISSON H.
Des lésions artérielles bien particulières
Vie Med. 1975, 56, 187-192

72 - SZEKELY P.
Systemic embolism and prophylaxis in rhumatic Heart disease
Brit. Med. J. 1964, 1, 1209-1212

73 - THOMAS A.B.W., KENYON J.R., GOODWIN D.P.
Heparin protection for the brain during carotid artery reconstruction
Lancet, 1972, 2 153-154

74 - TONNELIER M., WELLERS M., ECOIFFIER J.
La coronarographie
in : Encyclopedie Medico-Chirurgicale (Rad. Diag)
32270 - A ^{10}.8.

75 - TOUBOUL P.J.
Les indications des anticoagulants : le point de vue du neurologue
Vie Med., 1978, 59, 101-104

76 - VALLAT J.M.
Conduite à tenir devant une thrombose artérielle cérébrale
Bordeaux Med., 1976, 9, 1587-1588

77 - WHISNANT J.P., NOBUTERU MATSUMOTO, ELVEBACK L.R.
The effect of anticoagulant therapy on the prognosis
of patients with transient cerebral ischemic attacks
in a com munity (Rochester, Minnesota, 1955 Through 1969)
Proc. Mayo. Clin, 1973, 48, , 844-848

78 - WOOD W.N., WAKIM K.G., SAYRE G.P., MILLIKAN L.H. AND
WHISNANT J.P.
Relationship between anticoagulants and hemorragic cerebral
infarction in experimental animals
Arch. Neurol. Psychiat, 1958, 79, 390-396.

VIII

T A B L E D E S M A T I E R E S

Plan général du travail P 1

I - INTRODUCTION P 2

II - RAPPELS P 6

A - Rappels cliniques concernant l'AVC P 7

- Interrogatoire du malade P 7
- Examen clinique P 9
- Examens complémentaires P 11

B - Rappels physiopathologiques concernant l'AVC P 15

III - METHODES ET MATERIEL DE TRAVAIL P 20

A -Méthodes P 21

B - Matériel P 26

1) Analyse des groupes de malades P 26

. Répartition selon l'âge et le sexe P 27

. Répartition selon le type étiologique des AVC P 28

. Répartition selon le type évolutif des AVC P 32

. Répartition selon les territoires lésés P 34

. Répartition selon les délais d'hospitalisation P 35

. Répartition selon la durée de surveillance P 36

. Répartition selon d'autres facteurs de pronostic (HTA, diabète, tabagisme) P 37

2) Analyse de l'anticoagulant employé P 39

. L'Héparine : - mode d'action P 39

- comparaison avec les AVK P 41

. Modalité pratique d'utilisation de l'Héparine P 43

3) Conditions dans lesquelles le traitement a été employé P 44

IV - RESULTATS P 49

A) Résultats en fonction du type étiologique des AVC P 51

- AVC ischémiques à coeur sain et réseau vasculaire athéromateux P 51
- AVC ischémiques emboliques à réseau vasculaire supposé sain et cardiopathie emboligène P 57
- AVC ischémiques à réseau vasculaire athéromateux et cardiopathie emboligène P 62
- AVC ischémiques à coeur sain et réseau vasculaire sain P 66

B) Résultats en fonction du type évolutif des AVC ischémiques P 69

- AVC transitoires P 69
- AVC progressifs P 70
- AVC constitués P 71

C) Influence de la précocité de mise en route de l'Héparinate de Ca P 72

D) Influence de la valeur de l'hypocoagulabilité P 75

E) Influence du traitement par Héparinate de Ca sur le déroulement de l'angiographie cérébrale P 76

V - DISCUSSION P 77

A) Anticoagulants et AVC emboliques d'origine cardiaque P 79
B) Anticoagulants et AVC ischémiques transitoires P 81
C) Anticoagulants et AVC ischémiques progressifs P 83
D) Anticoagulants et AVC ischémiques constitués P 84
E) Complications des traitements anticoagulants P 86
F) Influence de l'Héparinate de Ca sur les éléments de pronostic étudié P 91

VI - CONCLUSIONS P 97

VII - BIBLIOGRAPHIE P 100

VIII - TABLE DES MATIERES P 111

-:-:-:-:-:-

Liste des abréviations utilisées

- AVC : Accident vasculaire cérébral
- AVK : Antivitamines K
- HTA : Hypertension artérielle
- TCK : Temps de céphaline Kaolin
- TEG : thromboélastogramme
- TH : Temps de Howell
- TP : Taux de prothrombine

-:-